

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Reducción de la aparición de diabetes mellitus gestacional por  
adherencia por adherencia a la dieta mediterránea**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**Carla Assaf Balut**

**Director**

**Alfonso Luis Calle Pascual**

**Madrid, 2018**

# **Universidad Complutense de Madrid**

## **Facultad de Medicina**



### **REDUCCIÓN DE LA APARICIÓN DE DIABETES MELLITUS GESTACIONAL POR ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRÁNEA.**

Proyecto de investigación presentado por

**CARLA ASSAF BALUT**

para optar al grado de doctor.

**DIRECTOR:**

**PROF. ALFONSO LUIS CALLE PASCUAL**

MADRID, 2017



"Recuerda que cualquier momento es bueno para comenzar

y que ninguno es tan terrible para claudicar.

No olvides que la causa de tu presente es tu pasado

así como la causa de tu futuro será tu presente.

Aprende de los audaces, de los fuertes,

de quien no acepta situaciones,

de quien vivirá a pesar de todo.

Piensa menos en tus problemas

y más en tu trabajo,

y tus problemas sin alimentarlos morirán.

Aprende a nacer desde el dolor,

y a ser más grande

que el más grande de los obstáculos..."

- *Pablo Neruda.*





## **AGRADECIMIENTOS.**

Quería empezar por agradecer al Prof. Alfonso Luis Calle Pascual, por darme esta maravillosa oportunidad. Gracias por confiar en mí y permitirme trabajar en el desarrollo de un proyecto tan bonito. Gracias por abrirme las puertas de este camino. Gracias por tanto. Nunca lo olvidaré.

Al Dr. Pedro Maraños, por ayudarme a impulsar mi comienzo en todo esto.

A mis padres. Primero, por enseñarme que en la vida hay que luchar por lo que uno quiere y brindarme la motivación suficiente como para crecer día a día. Mamá, gracias por tu atención, tu apoyo emocional incondicional y por ayudarme a no rendirme nunca. Papá, gracias por enseñarme a luchar siempre y a seguir adelante, cueste lo que cueste.

A mis hermanos Ali, Myrna, Hassan. Gracias a cada uno por demostrarme tanto apoyo siempre y, especialmente, en esta etapa de mi vida. Ali, gracias por enseñarme que nada es imposible. Myrna, gracias por confiar en mí siempre y ser mi roca en todo momento. Hassan, gracias por todos los ánimos y abrazos que me dabas, siempre en el momento adecuado. Gracias a los tres por aguantarme en esta fase, a pesar de todo. To Sara. You are the light of my life.

A Elena. Nunca olvidaré todo lo que has hecho y haces por mí, desde el primer minuto en el que entré al Departamento. Gracias por hacerme sentir tan rápido como una más. Gracias por tenderme una mano siempre que la he necesitado. Te llevo siempre en mi corazón.

A Ana. Gracias por ofrecerme siempre tu ayuda, y por regalarme momentos de risa impagables.

A Laura Romero. Gracias por preocuparte por mi tanto y siempre.

A Laura del Valle. Gracias por muchas cosas, pero sobretodo por tu compañerismo, apoyo y cariño constante. Eres una persona excepcional.

A Sandra y Nuria. Gracias por vuestra ayuda y apoyo continuo. Ha sido y es un placer poder trabajar con vosotras.

A Felix, Ana, Marisol, Ludi y “V”. Sin vuestra ayuda este proyecto no habría salido adelante. Gracias.

A Lola. Gracias por estar dispuesta en todo momento a prestarme toda la ayuda habida y por haber.

A Miguel Ángel Rubio, por tenerme siempre en cuenta.

**¡GRACIAS A TODOS!**



# Índice.

<b>GLOSARIO DE ABREVIATURAS</b>	<b>XIII</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>XVII</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>XXIII</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN.</b>	<b>1</b>
<b>1. Definición y patogenia de la diabetes mellitus gestacional.</b>	<b>3</b>
<b>2. Evolución de los criterios diagnósticos de diabetes mellitus gestacional</b>	<b>7</b>
<b>2.1. Situación actual de los criterios diagnósticos.</b>	<b>11</b>
<b>3. Prevalencia de la diabetes mellitus gestacional.</b>	<b>13</b>
<b>4. Complicaciones de la diabetes mellitus gestacional.</b>	<b>14</b>
<b>4.1. Complicaciones a corto plazo.</b>	<b>14</b>
<b>4.2. Complicaciones a largo plazo.</b>	<b>16</b>
<b>5. Tratamiento de la diabetes mellitus gestacional.</b>	<b>18</b>
<b>6. Cribado postparto de mujeres con diabetes mellitus gestacional previa.</b>	<b>19</b>
<b>7. Factores de riesgo de diabetes mellitus gestacional.</b>	<b>25</b>
<b>7.1. Factores de riesgo no modificables.</b>	<b>26</b>
<b>7.2. Factores de riesgo modificables.</b>	<b>27</b>
7.2.1. Índice de masa corporal.	27
7.2.2. Estilo de vida y patrones dietéticos.	29
<b>8. Prevención de diabetes mellitus gestacional.</b>	<b>30</b>
<b>8.1. Dieta Mediterránea y prevención de enfermedades metabólicas.</b>	<b>35</b>
8.1.1. Estudio PREDIMED	38
8.1.2. Aceite de oliva virgen extra.	40
8.1.3. Frutos secos.	

	42
8.1.4. Dieta Mediterránea y embarazo.	44
<b>9. Situación actual.</b>	<b>45</b>
<b>9.1. Criterios diagnósticos de la diabetes mellitus gestacional.</b>	<b>45</b>
9.1.1. Cribado de la diabetes mellitus gestacional.	45
9.1.2. Cribado de mujeres con diabetes mellitus gestacional en el postparto.	48
<b>9. 2. Obesidad y diabetes mellitus gestacional.</b>	<b>48</b>
9.2.1. Tratamiento de la diabetes mellitus gestacional.	48
<b>9.3. Prevención de diabetes mellitus gestacional.</b>	<b>52</b>
 <b>II. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.</b>	 <b>54</b>
 <b>1. Justificación del estudio.</b>	 <b>56</b>
<b>2. Hipótesis de trabajo y objetivos de cada estudio.</b>	<b>57</b>
<b>2.1 Estudio 1:</b> <i>El impacto de cambiar al método de un paso para el diagnóstico de DMG sobre las tasas de asistencia al cribado postparto y la presencia de desórdenes glucémicos en mujeres que tuvieron DMG. El Estudio Gestacional San Carlos.</i>	<b>57</b>
<b>2.2 Estudio 2:</b> <i>El síndrome de insulín-resistencia postparto en mujeres con diabetes mellitus gestacional, identificadas por los criterios de Carpenter y Coustan y de IADPSG.</i>	<b>57</b>
<b>2.3 Estudio 3:</b> <i>El tratamiento de la DMG reduce las complicaciones obstétricas y neonatales inducidos por la obesidad: El Estudio Gestacional San Carlos.</i>	<b>58</b>
<b>2.4. Estudio 4:</b> <i>La dieta mediterránea reduce la incidencia de Diabetes Mellitus Gestacional (DMG). Un estudio de intervención, controlado y aleatorizado: El Estudio Gestacional San Carlos de Prevención.</i>	<b>58</b>
 <b>III. MATERIAL Y MÉTODOS.</b>	 <b>61</b>
<b>1. Población de estudio.</b>	<b>63</b>
<b>2. Recogida de datos.</b>	<b>64</b>

2.1. Historia clínica.	64
2.2. Evaluación del estilo de vida: hábitos alimentarios y actividad física.	67
3. Métodos de medición de datos bioquímicos.	68
4. Participantes y procedimientos de los cuatro estudios.	71
4.1. Estudio 1.	71
4.2. Estudio 2.	72
4.3. Estudio 3.	73
4.4. Estudio 4.	75
5. Análisis estadístico de los cuatro estudios.	80
5.1. Estudio 1.	80
5.2. Estudio 2.	80
5.3. Estudio 3.	81
5.4. Estudio 4.	82
<b>IV. RESULTADOS.</b>	<b>84</b>
1. Estudio 1.	86
2. Estudio 2.	89
3. Estudio 3.	93
4. Estudio 4.	99
<b>V. DISCUSIÓN.</b>	<b>106</b>
<b>VI. REFLEXIONES Y CONSIDERACIÓN GENERAL.</b>	<b>125</b>
<b>VII. CONCLUSIONES.</b>	<b>131</b>

<b>VIII. BIBLIOGRAFÍA.</b>	<b>136</b>
<b>IX. ANEXOS.</b>	<b>158</b>
<b>ANEXO I.</b>	<b>160</b>
<b>Anexo I - A.</b>	<b>161</b>
<b>Anexo I - B.</b>	<b>162</b>
<b>Anexo I-C.</b>	<b>163</b>
<b>Anexo I-D.</b>	<b>164</b>
<b>ANEXO II.</b>	<b>166</b>
<b>Anexo II- Estudio 1.</b>	<b>167</b>
<b>Anexo II- Estudio 2.</b>	<b>176</b>
<b>Anexo II- Estudio 3.</b>	<b>187</b>
<b>Anexo II- Revisión.</b>	<b>198</b>
<b>Anexo II- Estudio 4.</b>	<b>207</b>





**ABREVIATURAS UTILIZADAS**

ABREVIATURA	NOMBRE
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ADA	American Diabetes Association
AFABP	Proteína transportadora de ácidos grasos de adipocitos
AGM	Ácidos grasos monoinsaturados
AGP	Ácidos grasos poliinsaturados
AGS	Ácidos grasos saturados
ALA	Ácido $\alpha$ -linolénico
AOVE	Aceite de oliva virgen extra
BMI	Body mass index
BW	Body weight
CDC	Centers for disease control and prevention
CI	Confidence interval
CS EMER	Cesáreas de emergencia
CyC	Carpenter y Coustan
CyCc	Criterios de Carpenter y Coustan
CIN	Crecimiento intrauterino normal
DG	Desorden glucémico.
DGp	Desorden glucémico postparto.
DHA	Ácido docosahexaenoico
DietMed	Dieta Mediterránea
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DMG	Diabetes mellitus gestacional
DMG-TI	Diabetes mellitus gestacional tratada con insulina
DNCT	Diabetes Nutrition and Complications Trial
ECV	Enfermedad cardiovascular
EPA	Ácido eicosapentaenoico
EVOO	Extra virgin olive oil
EW	Excess weight
EWw	Excess weight women
FPG	Fasting plasma glucose
FRs	Factores de riesgo
GBP	Glucosa basal en plasma

---

GC	Grupo control
GDM	Gestational Diabetes Mellitus
GEDE	Grupo Español de Diabetes y Embarazo
GEG	Grandes para la edad gestacional
GI	Grupo intervención
GP	Ganancia de peso
GPg	Ganancia de peso gestacional
GW	Gestational weight
GWG	Gestational weight gain
HAPO	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes
HC	Hidratos de carbono
HCSC	Hospital Clínico San Carlos
HOMA-IR	HOMA-insulin resistance (Índice de resistencia a la insulina)
IADPSG	International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups
IADPSGc	Criterios de International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups
IC	Intervalo de confianza
IL	Interleuquina
IMC	Índice de masa corporal
IRS	Insulin resistance syndrome
ITU	Infección del tracto urinario
IWCGD	International Workshop-Conference on Gestational Diabetes
LGA	Large for gestational age
MEDAS	14-point Mediterranean Diet Adherence Screener
MedDiet	Mediterranean diet
NDDG	National Diabetes Data Group
NICU	Neonatal intensive care unit
NPm	Mujeres con normopeso
NTG	Normal tolerancia a la glucosa
NWw	Normal weight women
OBm	Mujeres con obesidad
OBw	Obese women
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio

---

---

OWw	Overweight women
p.	Postgestacional
PAd	Presión arterial diastólica
PAs	Presión arterial sistólica
PC	Perímetro de la cintura
PCR	Proteína C Reactiva
PD	Postdelivery
PE	Peso excesivo
PEG	Pequeño para la edad gestacional
PEm	Mujeres con peso excesivo
pg.	Pregestacional
PG	Pregestational
PGD	Postpartum glucose disorder
PGDr	Postpartum glucose disorder rates
PSAr	Postpartum screening attendance rates
RCV	Riesgo cardiovascular
RI	Resistencia a la insulina
RR	Riesgo relativo
SGA	Small for gestational age
SIR	Síndrome de insulin-resistencia
SM	Síndrome metabólico
SOD	Superóxido dismutasa
SOP	Síndrome de ovario poliquístico
SOG	Sobrecarga oral de glucosa
SPm	Mujeres con sobrepeso
T4L	T4 libre
TNF- $\alpha$	Factor de necrosis tumoral- $\alpha$
TSH	Hormona liberadora de la tiroides
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
WC	Weight circumference

---



## RESUMEN

El objetivo del proyecto aquí presentado es el de evaluar los criterios diagnósticos antiguos y actuales de la diabetes mellitus gestacional (DMG) y determinar el impacto potencial de su empleo en el periodo postparto; valorar el efecto del tratamiento de la DMG sobre las complicaciones materno fetales derivadas del exceso de peso; investigar posibles estrategias para prevenir la DMG; y examinar el efecto de adoptar una dieta mediterránea (DietMed) en la incidencia de la DMG.

Para ello se condujeron, entre 2007-2016, cuatro estudios prospectivos diferentes y una revisión, utilizando datos disponibles en el Departamento de Análisis Clínicos, Departamento de Obstetricia y la Unidad especializada de Diabetes Gestacional del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

### ESTUDIO 1.

**El impacto de cambiar al método de un paso para el diagnóstico de DMG sobre las tasas de asistencia al cribado postparto y la presencia de desórdenes glucémicos en mujeres que tuvieron DMG. El Estudio Gestacional San Carlos.**

**Objetivos:** Comparar las tasas de desorden glucémico postparto (DGp), basado en la combinación de glucosa basal plasmática (GBP) -HbA1c, en mujeres que fueron diagnosticadas con diabetes mellitus gestacional (DMG) por los criterios de Carpenter-Coustan (CyCc) y los criterios del International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSGc).

**Material y métodos:** 1620 mujeres con DMG fueron divididas en el grupo de CyCc (Enero 2007-Marzo 2012, n = 915), y de IADPSGc (Abril 2012-Diciembre 2013, n = 705). Se analizaron el peso y el índice de masa corporal (IMC) pregestacional (pg.), y el perímetro de la cintura (PC), HOMA-IR, HbA1c, perfil lipídico y de glucosa postgestacional (p.). DGp se define como HbA1c  $\geq 5.7\%$  y/o GBP  $\geq 100\text{mg/dL}$  (5.6 mmol/l).

**Resultados:** Las tasas de asistencia postparto fueron similares en ambos grupos: 791 (86.5%) en el grupo CyCc y 570 (81%) en el de IADPSGc. También lo fueron las tasas de DGp, 233 (29.5%) en el grupo CyCc y 184 (32.3%) en el de IADPSGc. Ambas cohortes de mujeres tuvieron valores de IMCpg., PC e IMCp. similares. Ajustando por etnia y paridad, tanto las mujeres del grupo CyCc como las del IADPSGc tuvieron una probabilidad significativamente mayor de tener DGp cuando  $IMC_{pg} \geq 25 \text{ Kg/m}^2$  (en CyCc, OR: 1.55; IC 95% 1.06–2.26;  $p = 0.016$ ), (en IADPSGc, OR: 1.42; IC 95% 1.03–2.38;  $p = 0.046$ ), y también cuando el PC  $\geq 89.5 \text{ cm}$ , y la edad  $\geq 34$  años. En mujeres del grupo CyCc, también lo fue cuando la ganancia de peso  $p > 0 \text{ Kg}$ .

**Conclusiones:** El cambio de los criterios diagnósticos para la DMG no afectó a las tasas de asistencia postparto ni tampoco a las de DGp, a pesar de que más mujeres fueron cribadas. Por lo tanto, el empleo de los IADPSGc permitió la identificación de un mayor número de mujeres con DGp.

## ESTUDIO 2.

### **El síndrome de insulín-resistencia postparto en mujeres identificadas con DMG por los criterios de Carpenter-Coustan y de IADPSG.**

**Objetivos.** Evaluar si hay diferencias entre las tasas del síndrome de insulín resistencia (SIR), definido como perímetro de la cintura (PC)  $\geq 89.5 \text{ cm}$ ,  $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$  y HOMA-IR  $\geq 3.8$ , a las 12 semanas de postparto, en mujeres que fueron diagnosticadas con DMG por los criterios de Carpenter-Coustan (CyCc) y por los de criterios de International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSGc).

**Material y métodos:** Se incluyeron a 1620 mujeres con DMG previa: 915 pertenecientes al grupo de CyCc, identificadas entre Enero 2007-Marzo 2012, y 705 pertenecientes al grupo IADPSGc, identificadas entre Abril 2012 y Diciembre 2013. Se analizaron el peso y el índice de masa corporal (IMC) pregestacional (pg.), y el perímetro de la cintura (PC), HOMA-IR, HbA1c, perfil lipídico y de glucosa postgestacional (p.).

**Resultados:** Las tasas de tener uno o dos componentes del SIR posparto ( $PC \geq 89.5$  cm o  $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$  y  $PC \geq 89.5$  cm) fueron similares tanto en el grupo de CyCc como el de IADPSGc (36.2% vs. 35.4% y 29.8% vs. 30%, respectivamente). Sin embargo, el SIR fue significativamente más frecuente en el grupo de IADPSGc que en el de CyCc (16.7% vs. 10.9%;  $p < 0.001$ ), debido a que una mayor proporción de mujeres del grupo de IADPSGc tuvieron  $HOMA-IR \geq 3.8$ .

**Conclusiones:** El cambio de los criterios diagnósticos de DMG permite la identificación de un mayor número de mujeres con SIR. Este hallazgo es importante porque supone que el empleo de los IADPSGc para el cribado de DMG permite la identificación de un mayor número de mujeres con riesgo cardiovascular, lo cual facilita el desarrollo y la aplicación precoz de estrategias preventivas.

### ESTUDIO 3.

#### **El tratamiento de la DMG reduce las complicaciones obstétricas y neonatales inducidas por la obesidad: El Estudio Gestacional San Carlos.**

**Objetivos:** La obesidad y la diabetes mellitus gestacional (DMG) aumentan la morbilidad de la madre y el recién nacido, la cual podría empeorar si ambas coexistan. El objetivo fue el de determinar el riesgo de eventos adversos obstétricos y neonatales asociados al peso excesivo (PE), e identificar, dentro de este grupo, las potenciales diferencias entre las que tuvieron y no tuvieron DMG.

**Material y métodos:** Se condujo un post-hoc análisis del Estudio Gestacional San Carlos, que incluyó 3312 gestantes, divididas en 3 grupos: mujeres con normopeso (NPm) (2398/72.4%), mujeres con sobrepeso (SPm) (649/19.6%) y mujeres obesas (OBm) (265/ 8%). Las SPm y OBm fueron agrupadas como mujeres con PE (PEm). Se analizaron variables asociadas a eventos adversos obstétricos y neonatales.

**Resultados:** El riesgo relativo (RR) (95% IC) para DMG fue de 1.82 (1.47 a 2.25;  $p < 0.0001$ ) en SPm, y 3.26 (2.45 a 4.35;  $p < 0.0001$ ) en OBm. El análisis univariante



mostró asociaciones entre el PE y mayores tasas de prematuridad, peso >percentil 90, recién nacidos admitidos a la unidad de cuidados intensivos (UCI), parto instrumental y cesáreas (todo  $p < 0.005$ ). El análisis multivariante, ajustado por paridad y etnia, mostró que el PE estaba asociado a mayor riesgo de prematuridad, admisión del neonato a la UCI, parto instrumental y cesáreas, y esto fue especialmente así en PEm sin DMG. Las NPm con DMG tuvieron un riesgo significativamente menor de neonatos admitidos a la UCI y cesáreas en comparación con las NPm sin DMG.

**Conclusiones:** El PE es perjudicial para los eventos adversos obstétricos y neonatales, y el tratamiento de la DMG contribuye a disminuir el riesgo en PEm y NPm. La aplicación de los mismos cambios en el estilo de vida en todas las mujeres embarazadas, independientemente de su peso o de que tengan o no DMG, podría mejorar estos eventos.

## REVISION.

### **Posibles beneficios de una dieta mediterránea durante el embarazo: prevención y tratamiento de la diabetes gestacional.**

La diabetes mellitus gestacional (DMG) es un importante problema de salud pública a nivel mundial, ya que compromete la salud de la madre y del recién nacido, tanto a corto como a largo plazo. Esto se ha convertido en un problema más grande todavía desde que se adoptaron los nuevos criterios diagnósticos (IADPSG), lo cual ha conllevado a un aumento de la prevalencia en nuestro área sanitaria. Por lo tanto, debería de ser prioritaria la búsqueda de la mejor estrategia disponible para la prevención de esta alteración metabólica. Numerosos estudios han demostrado la eficacia de la dieta mediterránea (DietMed) en el control glucémico y la resistencia a la insulina, así como sus efectos potencialmente beneficiosos en la prevención y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). El objetivo de esta revisión es el de establecer los motivos por los cuales la DietMed puede evitar el desarrollo de la DMG y sus complicaciones, centrando la atención en el empleo del aceite de oliva virgen extra (AOVE) y los frutos secos como herramientas para asegurar una apropiada adherencia a esta dieta.

#### ESTUDIO 4.

### **La dieta mediterránea reduce la incidencia de Diabetes Mellitus Gestacional (DMG). Un estudio de intervención, controlado aleatorizado: El Estudio Gestacional San Carlos de Prevención.**

**Objetivo:** Evaluar el efecto de una intervención nutricional precoz, basada en la dieta mediterránea (DietMed), sobre la incidencia de la DMG en una muestra poblacional.

**Material y métodos:** Se condujo un estudio de intervención, prospectivo y aleatorizado para evaluar la incidencia de DMG con dos modelos dietéticos diferentes. Todas las gestantes consecutivas y normoglucémicas ( $<5.1\text{mmol/L}/<92\text{mg/dL}$ ) a las 8-12 semanas de gestación (SG) fueron asignadas al grupo de intervención (GI,  $n=500$ ) o al grupo control (GC,  $n=500$ ). El GI siguió recomendaciones de DietMed, suplementada con aceite de oliva virgen extra (AOVE) y pistachos, mientras que al GC se le asignó una dieta estándar. El objetivo primario fue el de evaluar el efecto de la intervención en la incidencia de DMG a las 24-28 SG. También se analizó la ganancia de peso gestacional (GPG), hipertensión inducida por la gestación, cesáreas (CS), parto prematuro, recién nacido pequeño y grande para la edad gestacional (PEG y GEG, respectivamente), y la admisión de neonatos a la unidad de cuidados intensivos (UCI).

**Resultados:** Un total de 874 mujeres completaron el estudio, 440 en el GI y 434 en el GC. Según los cuestionarios de estilo de vida y el análisis de biomarcadores, las mujeres del GI tuvieron una buena adherencia a la intervención. 177 mujeres fueron diagnosticadas con DMG, de las cuales 103 (23.4%) eran del GC y 74 (17.1%) del GI,  $p<0.01$ . El *odds ratio* (OR) crudo para DMG fue de 0.67 (95% IC: 0.48-0.94;  $p<0.019$ ) en el GI, y persistió tras el análisis multivariante ajustado por factores de confusión, con OR de 0.71 (95% IC: 0.50-0.99;  $p<0.05$ ). La intervención también fue significativamente protectora frente a la DMG tratada con insulina, prematuridad, GPG, CS de emergencia y recién nacidos PEG y GEG (todo  $p<0.05$ ).

**Conclusiones:** Una intervención nutricional precoz, empleando la DietMed suplementada con AOVE y pistachos, reduce la incidencia de DMG y mejora varios eventos adversos obstétricos y neonatales.

## SUMMARY

The aim of the project hereby presented is to assess the former and present criteria used in gestational diabetes mellitus (GDM) diagnosis, determining the potential impact of their use in the postpartum period; evaluate the effect of GDM treatment on maternal and neonatal outcomes in women with high body mass index (BMI); research possible approaches to preventing GDM; and examine the effect of adopting a Mediterranean diet in GDM incidence.

Four different prospective studies and one mini review were conducted between 2007-2016, collecting data available from the Central Laboratory, Department of Obstetrics and the specialized Gestational Diabetes Unit of the Endocrinology and Nutrition Department of the Hospital Clínico San Carlos.

### STUDY 1.

**The impact of switching to the one-step method for GDM diagnosis on the rates of postpartum screening attendance and glucose disorder in women with prior GDM. The San Carlos Gestational Study**

**Aims:** To compare rates of FPG-HbA1C-based postpartum-glucose disorder (PGD) of women with prior gestational diabetes mellitus (GDM) diagnosed by Carpenter-Coustan criteria (CCc) versus International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria (IADPSGc).

**Methods:** 1620 women with GDM were divided into CCc group (2007-March 2012, n = 915), and IADPSGc group (April 2012–2013, n = 705). Pregravid (PG) body weight (BW) and body mass index (BMI) and postdelivery (PD) BW, BMI, waist

circumference (WC), HOMA-insulin resistance (HOMA-IR), HbA1c, glucose and lipid profile were analyzed. PGD definition: HbA1c  $\geq 5.7\%$  and/or FPG  $\geq 5.6$  mmol/l.

**Results:** Postpartum screening attendance rates (PSAr) were similar in both groups, CCc: 791 (86.5%) and IADPSGc: 570 (81%), as well as PGD rates (PGDr), CCc: 233 (29.5%) and IADPSGc: 184 (32.3%). Both cohorts had similar PG-BMI, WC and PD-BMI. Both CCc and IADPSGc women had a significantly higher probability of having PGD when PG-BMI  $\geq 25$  Kg/m<sup>2</sup> (CCc: OR: 1.55; CI 95% 1.06–2.26; p = 0.016), (IADPSGc: OR: 1.42; CI 95% 1.03–2.38; p = 0.046) as well as when WC  $\geq 89.5$  cm, and age  $\geq 34$  years, and in CCc women when PD-WG  $> 0$  Kg, all adjusted by ethnicity and parity.

**Conclusions:** Changing GDM diagnostic methodology did not affect PSAr and PGDr, in spite of screening more women. Thus, using IADPSGc allowed the identification of a larger number of women with PGD.

## STUDY 2.

### **Postpartum insulin resistance syndrome in women with prior GDM identified by Carpenter-Coustan and IADPSG criteria.**

**Aims:** Evaluate whether there are differences regarding the rates of insulin resistance syndrome (IRS) –waist circumference (WC)  $\geq 89.5$  cm, BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> and HOMA-IR  $\geq 3.8$ – at 12 weeks postpartum in women with prior GDM, identified by either Carpenter-Coustan criteria (CCc) or by the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria (IADPSGc).

**Methods:** 1620 women with prior GDM diagnosis were included: 915 belonging to the CCc group, identified between January 2007-March 2012, and 705 belonging to the IADPSGc group, identified between April 2012 and December 2013. Pregestational and postgestational body weight and BMI, and postgestational WC, HOMA-IR, HbA1c, lipid and protein profile were analyzed.

**Results:** The rate of having one or two components of IRS ( $WC \geq 89.5$  cm or  $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$  and  $WC \geq 89.5$  cm) postpartum was similar in both the CCc and IADPSGc cohorts (36.2% vs. 35.4% y 29.8% vs. 30% respectively). However, IRS was significantly more frequent in the IADPSGc group than in the CCc group (16.7% vs. 10.9%;  $p < 0.001$ ) because a higher proportion on women in the IADPSGc group had  $HOMA-IR \geq 3.8$ .

**Conclusions:** Changing the diagnostic criteria for GDM diagnosis permits the identification of more women with IRS. This is an important finding because it means that by using the IADPSGc for GDM screening a higher percentage of women with cardiovascular risk are being identified, which enables the early development and application of prevention strategies.

### STUDY 3.

#### **Gestational diabetes mellitus treatment reduces obesity-induced adverse pregnancy and neonatal outcomes: The St. Carlos gestational study**

**Aims:** Obesity and gestational diabetes mellitus (GDM) increase the morbidity of the mother and newborn, which could increase further should they coexist. We aimed to determine the risk of adverse pregnancy and neonatal outcomes associated with excess weight (EW), and within this group identify potential differences between those with and without GDM.

**Methods:** We carried out a post-hoc analysis of the St. Carlos Gestational Study which included 3312 pregnant women, arranged in 3 groups: normal-weight women (NWw) (2398/72.4%), overweight women (OWw) (649/19.6%) and obese women (OBw) (265/8%). OWw and OBw were grouped as EW women (EWw). We analyzed variables related to adverse pregnancy and neonatal outcomes.

**Results:** The relative risk (95% CI) for GDM was 1.82 (1.47 to 2.25;  $p < 0.0001$ ) for OWw, and 3.26 (2.45 to 4.35;  $p < 0.0001$ ) in OBw. Univariate analysis showed associations of EW to higher rates of prematurity, birth weight  $> 90$ th centile, newborns

admitted to neonatal intensive care unit (NICU), instrumental delivery and cesarean delivery (all  $p < 0.005$ ). Multivariate analysis, adjusted for parity and ethnicity, showed that EW increased the risk of prematurity, admission to NICU, cesarean and instrumental delivery, especially in EWw without GDM. NWw with GDM had a significantly lower risk of admission to NICU and cesarean delivery, compared with NWw without GDM.

**Conclusions:** EW is detrimental for pregnancy and neonatal outcomes, and treatment of GDM contributes to lowering the risk in EWw and NWw. Applying the same lifestyle changes to all pregnant women, independent of their weight or GDM condition, could improve these outcomes.

## REVIEW.

### **Possible Benefits of A Mediterranean Diet During Pregnancy: Prevention and Treatment of Gestational Diabetes.**

Gestational Diabetes Mellitus (GDM) is an important problem of public health worldwide since it compromises both the mother's and fetus's health, not only during pregnancy but also later in life. This has become a greater issue with the introduction of new diagnostic criteria (IADPSG), after which the prevalence has increased greatly in our country. Thus, it should become a major priority to dig deep towards the best method of prevention of this metabolic alteration. Several studies have stated the efficacy of a Mediterranean Diet (MedDiet) in regulating insulin resistance and glycaemia daily excursions as well as its potential effects in the treatment of type 2 diabetes. This report aims to state the reasons for which a MedDiet could offset and treat GDM and its complications, focusing our attention on the use of Extra Virgin Olive Oil (EVOO) and nuts as a tool to ensure adherence to this diet.

STUDY 4.

**A Mediterranean Diet reduces the incidence of Gestational Diabetes Mellitus (GDM). An interventional, randomized controlled trial: The St. Carlos Gestational Prevention Study.**

**Aims:** To evaluate the effect of an early nutritional intervention based on a Mediterranean diet (MedDiet) in the incidence of GDM in not selected pregnant women.

**Methods:** We conducted a prospective, randomized interventional study to evaluate the incidence of GDM with two different dietary models. All consecutive normoglycemic ( $<5.1\text{mmol/L}$ ) pregnant women at 8-12 gestational weeks (GW) were assigned to Intervention Group (IG,  $n=500$ ): MedDiet supplemented with extra virgin olive oil (EVOO) and pistachios; or Control Group (CG,  $n=500$ ): standard diet. Primary outcome was to assess the effect of the intervention on GDM incidence at 24-28 GW). Gestational weight gain (GWG), pregnancy-induced hypertension, caesarean section (CS), preterm delivery, small and large for gestational age (SGA and LGA) and admissions to neonatal intensive care unit were assessed.

**Results:** A total of 874 women completed the study (440/434, IG/CG). According to nutritional questionnaires and biomarker analysis, women in the IG had a good adherence to the intervention. 177 women were diagnosed with GDM, 103 (23.4%) in CG and 74 (17.1%) in IG,  $p<0.01$ . The crude odds ratio (OR) for GDM was 0.67 (95% CI: 0.48-0.94;  $p<0.019$ ) in the IG and persisted after adjusted multivariate analysis, OR: 0.71 (95% CI: 0.50-0.99;  $p<0.05$ ). IG was also significantly protective against insulin-treated GDM, prematurity, GWG, emergency CS and SGA and LGA newborns (all  $p<0.05$ ).

**Conclusions:** An early nutritional intervention with a supplemented MedDiet reduces the incidence of GDM and improves several maternal and neonatal outcomes.





# I. Introducción.



## 1. Definición y patogenia de la diabetes mellitus gestacional.

En 1916, se describió un caso de diabetes que se desarrollaba durante el embarazo, se revertía tras el parto y volvía a recurrir en el futuro, aunque fue más tarde, en 1924, cuando, por primera vez, se documentó la existencia de la diabetes durante el embarazo. Sin embargo, no fue hasta casi 30 años después, que se afianzó el concepto de "diabetes mellitus gestacional" (DMG) (1), donde también se empezó a reconocer una asociación entre esta enfermedad y la presencia de eventos adversos perinatales.

La DMG fue definida durante muchos años como "cualquier grado de intolerancia a la glucosa reconocida por primera vez durante la gestación". Se diagnosticaba esta enfermedad independientemente de que la alteración pudiese haber existido antes del embarazo (habiendo ignorado su existencia hasta el momento de la gestación), del momento de la gestación en la que se detectaba, de la severidad de la alteración, de la necesidad de ser tratada con insulina y aunque esta continuase después de la gestación (2,3). Esta definición proporcionaba una estrategia uniforme de detectar y clasificar la DMG; pero con el paso del tiempo y la evolución de las investigaciones, se ha observado que esta definición tenía taras.

En efecto, se han identificado una serie de limitaciones asociadas a esta definición, especialmente a efectos de la creciente epidemia de la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en mujeres en edad fértil, ya que aumenta también el número de mujeres que posiblemente tengan una intolerancia a la glucosa o DM2 sin diagnosticar al comienzo del embarazo. Por ello, entre 2008-2009, el panel de consenso del *International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG) recomendó que las mujeres que ya tenían DM2 desde su primera visita gestacional no fuesen diagnosticadas con DMG. De hecho, a partir del 2010, y hasta la actualidad, en el "*Standards of Medical Care in Diabetes*" se recomienda que, aquellas mujeres con factores de riesgo (FRs) de DM2 en el primer trimestre del embarazo, sean cribadas empleando los criterios diagnósticos estándar de la DM2. Por lo tanto, la DMG será considerada tal cuando se diagnostique una intolerancia a la glucosa durante la gestación, que no llegue a ser claramente ni una DM tipo 1 ni DM2 preexistente (4).

La DMG es probablemente de etiología multifactorial. Se trata de un desorden heterogéneo, y puede resultar de la interacción entre factores ambientales y genéticos. La doble vía implicada en la hiperglucemia es la resistencia periférica a la insulina y la incapacidad de las células  $\beta$  pancreática de secretar insulina. La DMG se caracteriza por una resistencia a la insulina (RI) y alteración del funcionamiento de las células  $\beta$  y, por lo tanto, comparte puntos comunes con la DM2. Es posible que la DMG refleje una predisposición de la madre a la DM2, que es expresada bajo condiciones metabólicas de la gestación; o también puede ser que represente una manifestación extrema de alteraciones metabólicas que ocurren en un embarazo normal.

La gestación induce en la madre cambios metabólicos necesarios para satisfacer las demandas del feto. Se producen numerosas adaptaciones metabólicas, que se van acentuando según progresa la gestación, y que sobretodo afecta al metabolismo lipídico y de los hidratos de carbono (5). Estos cambios metabólicos van a ir en paralelo a la evolución del embarazo donde, cuando más vaya avanzando, mayores serán las necesidades del feto y, por lo tanto, más exagerados serán estos cambios. Mientras que la primera parte del embarazo se caracteriza por ser una fase de estado anabólico, donde se observan aumentos en la sensibilidad a la insulina, las fases tardías del embarazo se caracterizan por ser una fase de estado catabólico, con una disminución de la sensibilidad a la insulina.

Respecto a la modificación del metabolismo de hidratos de carbono, en el primer trimestre de la gestación la tolerancia a la glucosa es normal o incluso mejorada y la sensibilidad a la insulina está aumentada (6). A pesar de que el embarazo comienza con un aumento de la sensibilidad a la insulina, esta situación se va revirtiendo hacia una resistencia a ella, sobre todo a partir de las 20 semanas de gestación (SG). Es precisamente a partir de este momento, en paralelo al crecimiento de la unidad feto placentaria, y, en consecuencia, al aumento de los niveles de hormonas placentarias con efecto diabetógeno, como el lactógeno placentario, hormona de crecimiento, hormona liberadora de cortisol, progesterona y prolactina, que se activan mecanismos que producen RI (7). Se inducen cambios en la respuesta de las células  $\beta$  y aumenta la RI progresivamente a lo largo del embarazo. De hecho, la actividad de la insulina llega a disminuir un 40-60% al finalizar el embarazo (6), y, en comparación con una mujer no gestante, las gestantes tienen una reducción del 50-70% en la sensibilidad de insulina al

finalizar el embarazo (8). Esta reducción en la acción de la insulina es debida al efecto hiperglucémico de las hormonas placentarias, pero, además, parece que también puede ser en consecuencia a cambios a nivel post-receptor.

Aunque todos estos cambios metabólicos son necesarios y naturales de una gestación normal, el problema y la evolución hacia una DMG se produce cuando existe una incapacidad por parte de las células  $\beta$ -pancreáticas para compensar este aumento de la RI (9). Aparte de las hormonas placentarias, la RI puede también ser resultado del aumento de las concentraciones séricas de determinadas citoquinas inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , abreviatura del inglés "*tumor necrosis factor- $\alpha$* "), interleuquina-6 (IL-6) y leptina (10,11). Una gestación afectada por una DMG se caracteriza por tener una actividad disminuida de la adiponectina y citoquinas antiinflamatorias (IL-4, IL10, IL13) y aumentada de adipoquinas como la leptina y de citoquinas pro inflamatorias como IL-6, TNF- $\alpha$  y proteínas transportadoras de ácidos grasos de adipocitos (AFABP, abreviatura del inglés *Adipocyte fatty acid-binding protein*), todas ellas implicadas en la RI. Los agentes principales involucrados en la fisiopatología de la DMG se muestran en **Tabla 1**.

Aun con todo lo que se sabe hasta la fecha sobre la DMG, la etiología de la DMG aún no está del todo clara, habiendo varias teorías. El propio embarazo y, en concreto, las hormonas placentarias pueden ser inductoras de la RI (10). Otras teorías apuntan con contundencia a que es muy posible que algunas de las mujeres diagnosticadas con DMG ya tenían una disfunción de las células  $\beta$ , de origen autoinmune, derivada de anomalías genéticas que alteran la secreción de insulina o asociada a una RI crónica (3).

La DMG es normalmente asintomática, necesitando realizar un cribado para su detección.

**TABLA 1.** Los factores principales implicados en la patofisiología de DMG. Tabla adaptada de Schiavone, *et al.* *Endocr Regul*, 2016 (12).

NOMBRE	DESCRIPCIÓN
<b>Adiponectina</b>	Es una adipocina sensibilizadora de insulina, antiinflamatoria y antiaterogénica que estimula la absorción de glucosa por parte del músculo esquelético y reduce la producción hepática de glucosa a través de proteínas quinasas activadas por AMP. La disminución de los niveles de adiponectina pueden predecir DMG varios meses antes de su diagnóstico clínico, independientemente del IMC. Esto conlleva a una exacerbación de la resistencia a la insulina y esta correlacionada con la disfunción de las células $\beta$ .
<b>Adipocinas</b>	La secreción de adipocinas contribuye a la homeostasis de glucosa durante el embarazo a través de mecanismos directos (regulación de secreción de insulina y sensibilidad de insulina) e indirectos (regulación de adipogénesis y quimioatracción de células inmunes). La secreción de adipocina aumenta la resistencia a la insulina.
<b>TNF-<math>\alpha</math> IL-6</b>	TNF- $\alpha$ e IL-6 son producidas en la placenta, monocitos y macrófagos del tejido adiposo, y conllevan a resistencia a la insulina. En la DMG, especialmente durante el segundo y tercer trimestre, el estrés oxidativo y la inflamación inducidos por las hiperglucemias aumentan aún más los niveles de TNF- $\alpha$ e IL-6.
<b>Leptina</b>	Es una hormona proteica liberada por el tejido adiposo que suprime la secreción de insulina por parte de las células $\beta$ . Esta también involucrada en la regulación del apetito, el peso y la composición corporal y con el consumo energético. La síntesis aumentada de leptina en DMG estimula la producción de citoquinas pro inflamatorias como IL-6 y TNF- $\alpha$ , las cuales aumentan aún más la producción de leptina.
<b>AFABP</b>	La AFABP pertenece a la familia de proteínas transportadoras de ácidos grasos y su expresión en adipocitos, macrófagos y células endoteliales es elevada. Los niveles séricos de AFABP se incrementan en el tercer trimestre, y parecen estar aumentados en la DMG, además de inducir apretadamente resistencia a la insulina.
<b>Resistina</b>	Se expresa en monocitos, macrófagos y adipocitos. Parece estar implicada en la resistencia a la insulina durante la gestación, sin llegar a tener un papel clave en la homeostasis de glucosa y desarrollo de DMG.
<b>Visfagina</b>	Se expresa altamente en tejido adiposo visceral. Promueve la adipogénesis y tiene efectos insulín miméticos. Las evidencias indican niveles aumentados y disminuidos en la DMG.
<b>Fetulina-A</b>	Se produce en el hígado y tiene un papel importante en el desarrollo de la resistencia a la insulina y cambios metabólicos en la DMG. Esta aumenta durante la gestación y disminuye postparto.
<b>EPC</b>	Los niveles disminuidos de la EPC aumentan la molécula de adhesión soluble, adhesión en sangre materna, disminuyen la expresión de la superóxido dismutasa (SOD) y aumentan la expresión de óxido nítrico sintasa endotelial en sangre del cordón y materna, lo cual conlleva a un aumento del estrés oxidativo y disfunción endotelial en las mujeres y sus fetos.
<b>Vitamina D</b>	Los niveles bajos de esta vitamina parecen estar relacionados con la etiología de la obesidad, resistencia a la insulina y diabetes mellitus, probablemente debido a mecanismos de inflamación crónica de bajo grado. La deficiencia de vitamina D es común durante la gestación, y puede contribuir al control glucémico anormal.
<b>ROS</b>	El daño oxidativo causa disfunción mitocondrial y alteran los mecanismos antioxidantes. Los ROS juegan un papel importante en la patogénesis de prácticamente todas las enfermedades metabólicas crónicas, y en la DMG conllevan a resistencia a la insulina.

DMG, diabetes mellitus gestacional; IMC, índice de masa corporal; TNF- $\alpha$ , factor de necrosis tumoral- $\alpha$ ; IL-6, interleucina-6; AFABP, proteína transportadora de ácidos grasos de adipocitos; EPC, células progenitoras del endotelio; ROS, especies reactivas del oxígeno.

## 2. Evolución de los criterios diagnósticos de diabetes mellitus gestacional.

En las dos últimas décadas, la evolución de los criterios diagnósticos de DMG ha sido muy activa, y hasta el día de hoy no se ha llegado a un consenso sobre qué métodos y criterios es más adecuado usar para optimizar la calidad sensible de la prueba. Aspectos como la calidad de la metodología, la manera más óptima de realizar la prueba (contenido del preparado de glucosa) o si se debe o no realizar en todas las gestantes, estaban y están aún sujetos a debate. La prueba se basa fundamentalmente en una sobrecarga oral de glucosa (SOG), mediante la toma de un preparado que puede contener desde 50g hasta 75g o 100g de glucosa.

El gran problema ligado al sistema de cribado de DMG es que hay una diversidad muy amplia en cuanto a los métodos disponibles para realizar el cribado y el diagnóstico. Por un lado, las organizaciones de la salud recomiendan distintos umbrales de glucosa para la SOG, por lo tanto, existen mucha variabilidad a nivel internacional en cuanto a los criterios diagnósticos que se pueden emplear. Por otro, las asociaciones médicas, ginecológicas y de salud de un mismo país apoyan distintos programas para la identificación de DMG. Todo ello conlleva a una gran confusión, generada tanto a nivel internacional como a nivel del sistema sanitario de cada país. Todo este “caos” es lo que genera tanta disparidad en cuánto a los datos de prevalencia de DMG entre distintos países, como se verá en el apartado siguiente.

La controversia siempre ha planeado sobre el método de cribado de DMG. Alrededor de 1964, O’ Sullivan y Mahan encontraron una posible solución, proponiendo un método de dos pasos. Se propuso el Test de O’ Sullivan, que consistía en un primer cribado con una SOG de glucosa de 50-g. Se determinaba la glucemia a la hora y, aquellas mujeres con una glucemia  $\geq 130$  o  $140$  mg/dL, tendrían que someterse a una segunda SOG. El segundo paso se basaba en una SOG con 100-g de glucosa, con una duración de 3 horas, y dónde el diagnóstico se determinaba con tener dos o más valores por encima de los siguientes umbrales: glucemia en ayunas  $\geq 90$  mg/dl,  $\geq 165$  mg/dl a la hora,  $\geq 145$  mg/dl a las 2 horas y  $\geq 125$  mg/dl a las 3 horas (13). Más tarde, en 1979, la *National Diabetes Data Group* (NDDG) optó por adaptar los criterios de O’ Sullivan y Mahan, y propuso otros umbrales constituidos por: glucemia en ayunas  $\geq 105$  mg/dl,  $\geq 190$  mg/dl a la hora;  $\geq 165$  mg/dl a las 2 horas;  $\geq 145$  mg/dl a las 3 horas (14). Finalmente, en 1982, Carpenter



y Coustan (CyC) fueron quienes nuevamente readaptaron los criterios originales propuestos por O' Sullivan y Mahan, y plantearon otro cambio de los umbrales: glucemia en ayunas  $\geq 95\text{mg/dL}$ ,  $\geq 180\text{mg/dL}$  a la hora,  $\geq 155\text{mg/dL}$  a las 2 horas y  $\geq 140\text{mg/dL}$  a las tres horas (15).

El motivo por el cual existen estas constantes modificaciones y readaptaciones de los puntos de corte de glucosa de los criterios originales de O' Sullivan y Mahan, es por la modificación de los distintos métodos de medición de glucosa, ya que, con el tiempo, las técnicas empleadas fueron evolucionando. La modificación más crítica fue la de pasar de hacer mediciones en sangre total a hacerlas en plasma. Los niveles de glucosa en plasma son, aproximadamente, un 14% más elevados que si se miden en sangre total. De acuerdo a este aspecto, los puntos de corte propuestos por la NDDG fueron la versión adaptada de O' Sullivan y Mahan tras aplicar las medidas en plasma. Otra modificación grande fue el cambio en el método empleado para medir la glucosa. O' Sullivan y Mahan emplearon el método de Somogyi-Nelson, lo cual mide además de glucosa, otros agentes reductores. Por lo tanto, este método no es específico de glucosa, por lo que también mide aproximadamente  $\sim 0.27\text{ mmol/L}$  ( $\sim 5\text{ mg/dL}$ ) de sustancias reductoras no procedentes de glucosa. Sin embargo, las técnicas enzimáticas más actuales son más específicas de glucosa. Por ello, CyC sugirieron adaptar los criterios originales de O' Sullivan y Mahan, restando primero  $5\text{mg/dL}$  de la glucosa en sangre total para compensar el cambio de los nuevos análisis enzimáticos, y luego añadiendo un 14% a los valores de glucosa en sangre total para convertirlos a valores en plasma (16).

Tanto los criterios de la NDDG como los criterios de Carpenter y Coustan (CyCc) son conversiones teóricas de los de O' Sullivan and Mahan, y para determinar cuál de los dos criterios es más apropiada habría que recrear la metodología original y compararla con la metodología actual, empleando glucosa oxidasa o hexoquinasa. Tras llevar esto a cabo, se determinó que las conversiones recomendadas por la NDDG sobreestimaban significativamente los valores originales de O' Sullivan y Mahan. A pesar de ello, muchas son las organizaciones e instituciones que apoyan su uso.

En 1999, la *Organización Mundial de la Salud* (OMS) fue la primera en recomendar el empleo de una SOG con 75 g glucosa en lugar de 100g para el cribado de DMG. En el

informe de 1999 de la OMS sobre “*Definición, diagnóstico y clasificación de la DM y sus complicaciones*”, se detallaron aspectos sobre la clasificación y diagnóstico de la DMG. Se propuso realizar una SOG con 75g de glucosa diluidos en 250-300 ml de agua. Para el diagnóstico de DMG se utilizaban los mismos criterios fuera que dentro de la gestación. La glucosa se midió en plasma únicamente en ayunas  $\geq 126$  mg/dl y a las dos horas  $\geq 140$  mg/dl (17).

La mayor problemática de la DMG radica en las complicaciones que presenta para la madre, pero también para la gestación y el feto. Todos los criterios mencionados anteriormente compartían un problema común, y es que los puntos de corte se habían establecido en función del riesgo futuro de la madre de desarrollar DM2, ignorando las consecuencias que la hiperglucemia de la madre podría tener sobre los eventos adversos obstétricos y neonatales.

A partir del Tercer *International Workshop-Conference on Gestational Diabetes* (IWCGD), se empezó a dar importancia a la necesidad de desarrollar nuevos criterios diagnósticos basados en el riesgo potencial que conlleva la hiperglucemia materna en los eventos adversos perinatales, y no solo en la identificación de mujeres en riesgo de desarrollar DM2 (18). Desgraciadamente, este objetivo no fue alcanzado ni en el Cuarto ni en el Quinto IWCGD. Por lo tanto, en 2005, cinco IWCGD después, no se llegó a un acuerdo universal sobre que herramienta utilizar para la identificación de DMG (3). De hecho, la definición, las estrategias y los criterios diagnósticos para la detección de DMG no se revisaron en detalle y se consensuó mantener las mismas del Cuarto IWCGD. En él, se propone realizar el Test de O'Sullivan, una SOG de dos pasos: una SOG de 50g de glucosa que, con resultado positivo (glucemia  $\geq 140$  mg/dl a la hora), requiere hacerse una segunda SOG con 100g o 75g de glucosa, utilizando los CyCc para su interpretación (glucemia en ayunas  $\geq 95$  mg/dL, 1h  $\geq 180$  mg/dL, 2h  $\geq 155$  mg/dL, 3h  $\geq 140$  mg/dL). Los 100g de glucosa requieren una prueba de 3 horas, mientras que la de 75g solo 2 horas. También se indica que el cribado de DMG se debe de realizar cuanto antes en mujeres de alto riesgo y, cuando el resultado es negativo, se debe repetir a las 24-28 SG; en la 24-28 SG en mujeres de riesgo medio; y en mujeres que cumplan las características de tener bajo riesgo, no sería necesario hacer el cribado.

El motivo por el cual no se modificó nada en el Quinto IWCGD fue porque se anticipaba que los resultados del estudio HAPO proporcionarían la información necesaria para el desarrollo de unos nuevos criterios de DMG basados por fin en la interrelación entre hiperglucemia materna y las complicaciones perinatales.

De las evidencias anteriores se puede deducir que resultaba imperativo establecer unos criterios nuevos que ligasen los niveles de glucemia de la madre con los eventos obstétricos y neonatales. El estudio *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes* (HAPO) afianzó el concepto de la asociación entre complicaciones perinatales y el estado glucémico de la madre, quedando demostrado que los eventos adversos obstétricos y neonatales están directamente ligados a las hiperglucemias de la madre (19). El estudio HAPO fue un estudio internacional, multicéntrico y multiétnico con más de 25.000 pacientes de nueve países. El diagnóstico de DMG se realizó a partir del grado de intolerancia a la glucosa que modificaba la morbilidad perinatal, con *odds ratio* (OR) 1,75 veces superior a la media, y esto resultó en la proposición de nuevos puntos de corte para la SOG de 75g de glucosa. De esta manera, se consiguió propulsar la iniciativa de revisar nuevamente los criterios diagnósticos de DMG y, en consecuencia, establecer unos puntos de corte nuevos. Por primera vez se plantea establecer unos umbrales de glucosa teniendo en cuenta los eventos perinatales, y fue el panel de consenso de la IADPSG que propuso, en 2010, el nuevo método de cribado de DMG (20).

El IADPSG fue creado precisamente para llegar a un consenso común en relación a la diabetes durante el embarazo, entre grupos nacionales e internacionales. A raíz del estudio HAPO, se reunieron delegados de 40 países diferentes para revisar los resultados de este estudio. Por ello, cabía la posibilidad de que los criterios IADPSG (IADPSGc) fuesen aceptados mundialmente por las organizaciones médicas, endocrinas y de salud. Sin embargo, y a pesar de que las directrices de la IADPSG han sido el resultado de un acuerdo entre numerosos grupos de salud mundial, un acuerdo universal brilla por su ausencia.

Son muchos los aspectos que diferencian estos criterios de los que le anteceden. Se trata de un método con el que se criba a todas las mujeres gestantes, eliminando la necesidad de hacer un cribado previo con 50 g de glucosa, y, por lo tanto, requiere un

solo paso. Además, consiste en una toma de 75-g de glucosa, dónde el diagnóstico se establece con un solo valor por encima de los puntos de corte establecidos. Estos puntos de corte son más estrictos, exigiendo una glucemia en ayunas  $\geq 92$  mg/dL,  $\geq 180$  mg/dL a la 1 hora y  $\geq 153$  mg/dL a las 2 horas. En algunos casos, se ha optado por modificar el método de los dos pasos, empleando en el segundo paso una SOG de 75-g de glucosa en vez de 100-g y de una duración de 2 horas, frente a las 3 habituales. Actualmente, y desde Marzo de 2012, el *Hospital Clínico San Carlos* (HCSC) emplea los IADPSGc en el cribado de DMG.

## 2.1. Situación actual de los criterios diagnósticos.

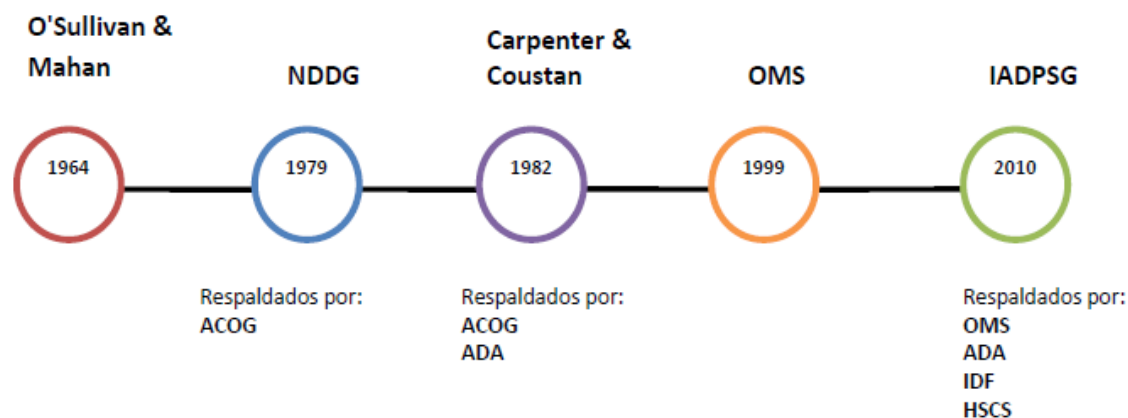
Más de 50 años después, continúa la controversia y la falta de un acuerdo global para utilizar un mismo método de cribado y unos mismos criterios diagnósticos en la DMG. Esta falta de consenso no solo se produce entre países, sino que también dentro de un mismo país e, incluso, entre hospitales de una misma área geográfica. En este sentido se organizaron distintos IWCGD, para lograr algún tipo de acuerdo, sin mucho éxito.

Si bien es cierto que algunas instituciones han aceptado el uso de los nuevos IADPSGc, hasta el día de hoy muchos son los que lo rechazan por considerarlos demasiado "estrictos", donde su empleo conlleva a un gran aumento de la prevalencia de la DMG, pudiendo estar potencialmente identificando a mujeres sanas como enfermas.

El *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) se opone en rotundo a la adopción de los nuevos criterios, recomendando el empleo del método de dos pasos, utilizando para el diagnóstico los criterios de la NDDG o de CyC (21). En 2011, la *American Diabetes Association* (ADA) se mostró a favor de la utilización de los IADPSGc, para dos años más tarde retraerse, fundamentalmente a raíz de la oposición de la ACOG frente a estos criterios y basado en la recomendación del panel del *National Health Institute* (NIH) (22), y respaldar tanto estos criterios como los de CyC por igual (4). Actualmente, tanto la OMS (17) como el *International Diabetes Federation* (IDF) respaldan el empleo del IADPSGc, por lo que el IDF tiene incluso cierta preferencia (23). En la *Figura 1* se muestra el cronograma de los criterios diagnósticos.

Por otra parte, un aspecto que si está consensuado es el momento en el que se debe realizar el cribado de DMG. En mujeres con FRs se hará en la primera visita prenatal, mientras que en el resto se deberá realizar entre la 24-28 SG. El motivo por el cual el cribado se realiza en este momento es porque, como se ha visto anteriormente, la RI aumenta durante el segundo trimestre y, por lo tanto, es cuando se puede observar qué mujeres son las que no tienen la habilidad de adaptarse a esta situación fisiológica y de producir suficiente insulina.

**Figura 1.** Cronograma de la evolución de los criterios diagnósticos y las instituciones que lo apoyan.



En conclusión, el problema de la falta de consenso en cuanto a cómo proceder en el cribado de DMG tiene muchas ramificaciones. Fundamentalmente, el problema está en que a nivel internacional no se consigue establecer un acuerdo, teniendo a la ACOG y a la OMS “enfrentadas” sobre el sistema de cribado. A pequeña escala, también existen enfrentamientos entre organizaciones médicas y obstétricas a nivel nacional, dónde cada uno recomienda una cosa.

Sin duda, es imperativa la correcta clasificación de mujeres con DMG, para evitar proporcionar un tratamiento excesivo a aquellas que no tienen DMG o, por el contrario, no proporcionar tratamiento a mujeres que si tienen DMG. A pesar de que la situación actual del sistema de cribado de DMG es claramente caótica, desde 2015 los criterios más aceptados son los de la IADPSG, y parece que cada vez está más cerca alcanzar un consenso.

Debido a que en las últimas dos décadas la edad a la que se desarrolla la DM2 es cada vez más temprana, en paralelo al aumento cada vez mayor de la edad fértil, se espera que una mayor proporción de mujeres comiencen la gestación con una diabetes preexistente o, al menos, algún tipo de alteración en el metabolismo de la glucosa. Es, por lo tanto, imperativo que el cribado de DMG sea lo más sensible posible. A pesar de que la necesidad de realizar un cribado de DMG es evidente, hasta la fecha, sigue habiendo controversia en cuanto a las estrategias y los criterios diagnósticos empleados para su cribado, siendo necesario realizar más estudios para determinar cuáles son más adecuados.

### **3. Prevalencia de la diabetes mellitus gestacional.**

La prevalencia de la DMG ha ido aumentando mucho a lo largo de los últimos años. Fundamentalmente, estos cambios se deben a aspectos como el aumento de la incidencia de DM2, la edad tardía de concepción, la prevalencia de la obesidad y el cambio de los criterios diagnósticos (24,25). En el caso de España, también se tiene que tener en cuenta el aumento de la población multiétnica, ya que la DMG, igual que la DM2, es susceptible de ser mayor según distintas etnias.

A nivel mundial la prevalencia ha aumentado aproximadamente entre el 16-127% en los últimos 20 años (26,27). Se estima que, mundialmente, al menos 1 de cada 25 embarazos cursa con DMG. La prevalencia global se encuentra en torno al 9.2% según los datos de 2014 del "*Centers for disease control and prevention*" (CDC), con diferencias sujetas a la población estudiada o a los métodos diagnósticos empleados (28). Es precisamente por la falta de consenso para el diagnóstico de DMG que se torna difícil un adecuado cálculo de la prevalencia de DMG, tanto a nivel nacional como global. Independientemente de los criterios diagnósticos utilizados, la prevalencia de la DMG está aumentando alarmantemente (26, 27,29).

En España, la prevalencia se encontraba entre el 3-18%, según los datos recogidos por el *Grupo Español de Diabetes y Embarazo* (GEDE) (30). En el 2005, un estudio multicéntrico español reveló que la prevalencia era de un 8,8% utilizando los criterios "clásicos" de la NDDG. Sin embargo, utilizando unos criterios más estrictos que los anteriores, los CyCc, se previno un aumento de hasta el 31,8% , alcanzando una

prevalencia del 11,6% (31). De igual manera, con la aplicación de los IADPSGc se esperaba que la prevalencia de la DMG aumentaría aún más y, de hecho, así fue (19,20); la prevalencia se encuentra entre 9.3-25.5%, de media 17.8%, según los datos obtenidos de los 15 centros que previamente colaboraron en el estudio HAPO (32). En nuestro área sanitaria, en el HCSC, la prevalencia pasó de ser del 10,6% (2010) al 35,5% (2013) (33).

Este aumento tan grande de la prevalencia es lo que ha planteado de nuevo la disyuntiva de aceptarlos o no por parte de las sociedades y grupos de consenso internacional y españoles. De hecho, uno de los motivos de rechazo a los IADPSGc es que su uso conlleva a un aumento de la prevalencia de la DMG, lo cual genera muchos más costes. En un estudio realizado recientemente en nuestro área sanitaria, dónde se comparó el uso de los CyCc frente a los IADPSGc, se valoró la costo-efectividad de emplear estos últimos en el diagnóstico de la DMG (33). Los resultados revelaron que el empleo de los IADPSGc efectivamente conllevó a un aumento de la incidencia de DMG, pero también resultó ser costo-efectivo, ya que se redujeron las tasas de determinados eventos adversos obstétricos y neonatales.

#### **4. Complicaciones de la diabetes mellitus gestacional.**

La definición de DMG siempre tiene que contemplar e integrar tres elementos de riesgo de esta enfermedad: la posibilidad de que haya morbilidad y mortalidad perinatal durante el curso de la gestación; de que la madre desarrolle DM2 en el futuro; y de que el descendiente pueda desarrollar desordenes metabólicos en el futuro, en consecuencia a la exposición a una programación intrauterina durante el desarrollo fetal.

Es importante delimitar dos periodos distintos donde aparecen las complicaciones de la DMG. Por un lado, están las consecuencias a corto plazo, es decir, durante el periodo antenatal; y las de a largo plazo, el periodo del postparto.

##### **4.1. Complicaciones a corto plazo.**

Entre las consecuencias inmediatas de la DMG destacan la hipertensión inducida por el embarazo; preeclampsia; cesáreas; partos prematuros (<37 semanas); crecimiento

intrauterino anormal; recién nacido pequeño para la edad gestacional (PEG) y grande para la edad gestacional (GEG); macrosomía (peso  $>4.000$  kg); distocia de hombros; síndrome del distrés respiratorio; muerte fetal; hipoglucemia e hiperbilirrubinemia neonatal; e ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) de neonatos (19).

Mientras que estas complicaciones son comunes de la DMG, también pueden deberse al sobrepeso y la obesidad (34-37), donde la mayor frecuencia de las complicaciones de unas o de otras va a depender de si la DMG coexiste o no con sobrepeso y obesidad. De hecho, la obesidad y la DMG están íntimamente relacionadas, donde a mayor índice de masa corporal (IMC), mayor riesgo de DMG (38-40). Estudios previos han mostrado asociaciones entre obesidad y el riesgo aumentado de morbilidad en la madre y el recién nacido (35, 41-47), y también cuando hay una GPg excesiva (48-50). Por otro lado, en el estudio HAPO se ha establecido la obesidad como factor independiente de complicaciones materno-fetales (41,42) .

En este mismo contexto, en un estudio realizado en un hospital de Philadelphia por un periodo de 3 años se mostró que las mujeres obesas con DMG tuvieron mayores tasas de hipertensión inducida por el embarazo y preeclampsia, necesidad de tratamiento farmacológico de la DMG y cesáreas, en comparación con las que no tenían obesidad. Además, los recién nacidos de estas mujeres tenían significativamente mayor peso medio al nacer, menores niveles medios de glucemia y tenían mayor riesgo de ser PEG (51). Por otro lado, en el caso de recién nacido GEG y la macrosomía, el factor más influyente es primeramente el sobrepeso y la obesidad, y en segundo lugar estaría la DMG (52). Sin embargo, existen otras evidencias que sugieren que la obesidad no empeora las complicaciones para la madre con DMG.

El sobrepeso y la obesidad también parecen ser FRs importantes para abortos espontáneos y muerte fetal. Un metaanálisis reciente reveló que las gestantes con obesidad tienen el doble de riesgo de muerte fetal que las que tienen normopeso (53). También hay un riesgo aumentado de hipertensión inducida por el embarazo y preeclampsia, que aumenta de forma lineal con el IMC (54). Durante el parto, las gestantes obesas tienen un mayor riesgo de complicaciones, como por ejemplo de cesáreas, y las tasas de parto vaginal disminuyen en paralelo al aumento del IMC. En un metaanálisis de 33 estudios se encontró que el OR de cesáreas en mujeres con



sobrepeso, obesidad y obesidad severa era de 1.46 (95% IC, 1.34–1.60), 2.05 (95% IC, 1.86–2.27), y 2.89 (95% IC, 2.28–3.79) respectivamente, en comparación con las que tenían normopeso (55).

Dentro de este orden de ideas, huelga decir que incidencia de las complicaciones mencionadas previamente va a depender también del buen o mal control glucémico que haya. Estas complicaciones están ligadas al estado glucémico de la madre y, por lo tanto, tener un buen control de la DMG puede evitar que se produzcan algunas de estas complicaciones. A pesar de tener DMG y/u obesidad, los eventos adversos obstétricos y neonatales parecen no ser tan pronunciados en aquellas mujeres que llevan un buen control (56).

#### **4.2. Complicaciones a largo plazo.**

En cuanto a las consecuencias más tardías, las mujeres con antecedentes de DMG tienen, en comparación a las mujeres con una normal tolerancia a la glucosa (NTG) durante la gestación, un mayor riesgo de desarrollar DM2 (57-60) y, según evidencias emergentes más recientemente, la DMG también aumenta el riesgo de desarrollar síndrome metabólico (SM) y enfermedad cardiovascular (ECV) (60-66) .

Existe mucha heterogeneidad entre las numerosas cohortes de mujeres estudiadas en relación al porcentaje de las que acaban desarrollando DM2. Esto se debe fundamentalmente a que las características de la muestra estudiada (etnia, IMC, recurrencia de DMG) y los criterios diagnósticos empleados para la DMG pueden variar mucho de una población de estudio a otra, como también el tiempo de seguimiento de estas mujeres en el postparto.

Las tasas de conversión a una DM2 aumentan mucho en los primeros 5 años postparto y parecen estabilizarse a los 10 (57). En esta revisión sistemática, el seguimiento de las pacientes podía variar desde los 6 meses posparto hasta los 28 años, por lo tanto, se encontraron unas tasas de DM2 desde el 2.8% hasta el 70%. Un estudio realizado en una cohorte de la comunidad aborigen en Canadá, atribuía a la DMG previa el 19-30% de los casos de DM2 presentes en la muestra estudiada (58).

En esta línea, un metaanálisis reveló que el riesgo de desarrollar DM2 era de hasta 7.4-12.6 mayor en mujeres con DMG previa, respecto a las que fueron normoglucémicas (59). De forma similar, una reciente revisión sistemática, que incluyó resultados de 8 estudios diferentes, encontró tasas de DM2 entre 9.5%-37.0% en las mujeres con antecedentes de DMG. Además, el riesgo de desarrollar ECV en estas mismas mujeres variaba del 0.29% al 15.5% (60). La gran heterogeneidad de los datos se debe a que existía gran disparidad en los años de seguimiento de estas mujeres. También se determinó que, en comparación con las mujeres que no tuvieron DMG durante el embarazo, aquellas que sí la tuvieron tienen un riesgo 13.2 veces y 2.0 veces mayor de tener DM2 y ECV, respectivamente.

Así mismo, la DMG parece ser un FR independiente de desarrollar ECV a los 7 años postparto (63). La asociación entre DMG y ECV es tan fuerte que, cuando están ausentes otros FRs cardiovascular, como pueden ser la obesidad, hipertensión crónica o el hábito tabáquico, la DMG representa un marcador muy útil para riesgo aumentado de ECV en mujeres con un IMC entre 25-29.

Por otro lado, la DMG también parece ser un FR predictor de SM. Según datos de una revisión sistemática y metaanálisis, estas mujeres tienen un riesgo 3.96 veces mayor de desarrollar SM que las mujeres que no la tuvieron, sobre todo las que son caucásicas, con un OR de 4.54. Este riesgo fue más alto en mujeres que además tenían un IMC elevado (OR 5.39) (64). Estudios posteriores a esta revisión sistemática y metaanálisis también han confirmado la influencia de los antecedentes de DMG sobre el riesgo de desarrollar SM postparto, que fue hasta 2.4 veces mayor (65); además hay datos que indican que a los seis años un 20% de las mujeres acababan desarrollándolo (66).

Las consecuencias tardías de la DMG también tienen consecuencias para el descendiente de las madres diabéticas, quienes tienen una mayor predisposición a tener obesidad y DM2 en el futuro (67-69). Según los datos de un estudio, al menos la mitad de la proporción de la DM2 atribuida a la población joven (47.2%), parece ser en consecuencia al desarrollo de DMG durante la gestación de la madre, donde fueron expuestos a un ambiente intrauterino de diabetes (69). Esto pone en marcha un círculo vicioso, aumentando el riesgo de enfermedades metabólicas acumulativo en las siguientes generaciones.

Esta teoría del círculo vicioso y de su influencia sobre la prevalencia actual de DM2 está respaldada por la hipótesis de Dr. David Barker, conocida como el *"origen fetal de la enfermedad del adulto"* (70). En esta hipótesis, se define que una intolerancia a la glucosa mantenida durante el progreso de la gestación predispone al descendiente de la madre a mayor riesgo, no solo de complicaciones inmediatas en el periodo antenatal, como se las que se han visto anteriormente, sino que también complicaciones a largo plazo, entre las cuales se encuentran el desarrollo de obesidad durante la niñez, tolerancia anormal a la glucosa en la adolescencia, y diabetes manifiesta en la edad adulta. En el caso de que el neonato sea de sexo femenino, esta descendiente también tendrá riesgo de desarrollar DMG pregestacional (pg.) y DMG.

## **5. Tratamiento de la diabetes mellitus gestacional.**

A pesar de los riesgos que supone tener DMG en cuanto a complicaciones obstétricas y neonatales se refiere, esto no significa que evitarlas no sea posible. El estudio HAPO precisamente lo que hizo fue dilucidar la relación entre las hiperglucemias de la madre con un peor pronóstico de estas complicaciones. Por lo tanto, un control glucémico adecuado podría ayudar a mejorarlas, independientemente de tener o no DMG (71,72).

El tratamiento de la DMG puede ser nutricional o en combinación con insulina, esto último en el caso de no conseguir un buen control glucémico únicamente con dieta. El control glucémico se realiza de forma autonómica con un glucómetro y midiendo las glucemias capilares 6 veces al día: en ayunas, pre prandial y postprandial (a la hora), 3 veces al día.

En cuanto a las bases del tratamiento nutricional de la DMG, es parecido, si no idéntico, a las que conforman el tratamiento de la DM2. Se aconseja un consumo de dos raciones diarias de verduras y hortalizas, dos o tres raciones de fruta entera, y tres raciones de lácteos desnatados. También se recomienda el consumo diario de aceite de oliva (virgen extra cuando sea posible), de un puñado de frutos secos y de pescado azul de pequeño tamaño. Los hidratos de carbono consumidos deberán legumbres y cereales preferiblemente integrales, y en todo momento evitar el pan de molde y la patata. Paralelamente, hay que intentar evitar o limitar el consumo de hidratos de carbono

procesados, galletas y bollería, bebidas azucaradas incluyendo zumos naturales, y el consumo de carne roja y procesada. En cuanto a la actividad física, se aconseja andar entre 15-30 minutos diarios, y subir cuatro pisos de escaleras cuatro veces al día.

Los objetivos de glucosa son de  $<90$  mg/dL en ayunas y de  $<120$  mg/dL una hora postprandial. El tratamiento con insulina se inicia cuando el 50% de las determinaciones de glucemia en ayunas o preprandiales son  $\geq 95$  mg/dL o  $\geq 140$  mg/dL postprandial a la hora.

Actualmente, existe un interés creciente respecto al uso de medicamentos orales como la gliburida y metformina, debido a que pueden ser más efectivos, baratos y parecen ser mejor para la seguridad, así como para la adherencia de las pacientes. Concretamente, la metformina parece ser más efectiva y segura para el tratamiento de la DMG, sobretodo en mujeres con sobrepeso u obesidad o con síndrome de ovario poliquístico (SOP), ya que parece contribuir en la pérdida de peso y la mejora de los eventos neonatales. Sin embargo, no hay guías que indiquen el empleo de metformina durante el embarazo y, a pesar de que no hay evidencias que indiquen que tengan efectos teratógenos o abortivos, sí que es cierto que, en aquellas mujeres con múltiples FR para RI, el tratamiento suplementario con insulina es necesario. En el caso de la gliburida, esta está asociada a hipoglucemias y ganancia de peso, mientras que la metformina parece tener efectos adversos a nivel gastrointestinal. En el HCSC solo se emplea la insulina como tratamiento farmacológico.

El tratamiento de la DMG podría reducir las complicaciones materno fetales sobretodo en mujeres con sobrepeso y obesidad, que tienen una mayor predisposición, respecto a las que tienen normopeso, a tener complicaciones durante la gestación.

## **6. Cribado postparto de mujeres con diabetes mellitus gestacional previa.**

El seguimiento de las mujeres con DMG es tan importante durante la gestación como después de ésta, con el fin de optimizar la vigilancia y manejo de la hiperglucemia y proporcionar educación del estilo de vida adecuado.

El periodo postparto es una oportunidad clave y determinante para detectar mujeres en riesgo de desarrollar las enfermedades metabólicas que se han comentado anteriormente. Todas las mujeres que tuvieron DMG deberían someterse a un cribado postparto para descartar la continuidad de la alteración glucémica o, por contra, detectar que aún prevalece tras la gestación. Aunque en la mayoría de los casos esta situación se revierte, un 2.6-70% de las mujeres desarrollarán DM2 (57). En un estudio reciente, donde las mujeres que tuvieron DMG fueron evaluadas a las 12 semanas postparto, se observaron tasas de prediabetes del 42.2% y de diabetes manifiesta del 1.5% (73).

Todo ello hace imperativo que se haga un correcto cribado y seguimiento de las mujeres con DMG, tanto en el posparto inmediato como a largo plazo, para intentar detectar de forma precoz a las mujeres en riesgo y evitar una posible progresión hacia una enfermedad metabólica o identificar y tratar cuanto antes a las mujeres que ya están desarrollando alguna alteración (3, 4, 21,74).

Una de las controversias que envuelve a los nuevos IADPSGc para el cribado y diagnóstico de la DMG es que también puede tener consecuencias a nivel del cribado postparto, en relación al volumen de mujeres que necesitarán asistir a él y al número de mujeres que podrían presentar alguna alteración en este momento. En algunos casos, se cree que los IADPSGc son demasiado estrictos y son susceptibles de diagnosticar a mujeres con DMG que en realidad están sanas. Por lo tanto, es necesario determinar el riesgo de progresión de la DMG a una DM2, ECV o SM en aquellas diagnosticadas con los IADPSGc, y así averiguar si realmente estas mujeres están siendo mal diagnosticadas o si, por contra, los IADPSGc son más sensibles en la detección de la DMG. Este aspecto es especialmente importante considerando que en las mujeres con un único valor anormal en el cribado de DMG han demostrado tener un riesgo mayor clínicamente importante de tener una anormal tolerancia a la glucosa en el postparto (75).

Existen una serie de FRs y factores protectores para desarrollar alguna de las enfermedades metabólicas que pueden suceder a la DMG. Si nos centramos en el desarrollo de DM2, tanto el IMC como la ganancia de peso desde el comienzo del embarazo son FRs para desarrollarla en el periodo postparto, ya que han demostrado, en numerosos estudios, que ambos aspectos están correlacionados con una anormal

tolerancia a la glucosa o progresión a DM2 en el postparto (76-78). Sin embargo, en mujeres asiáticas, el IMC no es tan efectivo en la predicción de la progresión a una DM2, siendo mejor utilizar el perímetro de la cintura (PC) o el porcentaje de grasa (79,80). Por otro lado, el diagnóstico recurrente de DMG en distintos embarazos también se ha asociado a una peor tolerancia a la glucosa postparto (81) .

Aunque existan numerosos factores que pueden aumentar el riesgo de estas mujeres para desarrollar DM2, los FRs más importantes en la predicción de una tolerancia anormal a la glucosa o DM2 en el postparto son el diagnóstico previo de DMG, el momento en el que se diagnostica la DMG, el grado de hiperglucemia que presentaban en el momento del diagnóstico, la necesidad de tratamiento con insulina y las determinaciones glucémicas que presentaron a lo largo del embarazo (75,77). Esto datos son coincidentes con los encontrados en una reciente revisión sistemática y metaanálisis (78), donde los FRs fueron IMC alto, historia familiar de diabetes, etnia no caucásica, edad materna avanzada, diagnóstico temprano de la DMG, glucosa basal plasmática (GBP) y HbA1c elevadas y el empleo de insulina en el tratamiento de la DMG. También la multiparidad, desórdenes hipertensivos durante la gestación y parto pretérmino fueron identificados como FRs. A tal efecto, identificar a estas mujeres y prestarles especial atención en el período postparto es fundamental.

Entre los factores protectores frente a la progresión hacia una DM2, están la lactancia materna, que parece estar asociada con un mejor control glucémico en el periodo del postparto inmediato (82), y cambios en el estilo de vida relacionados con la actividad física y la nutrición (83-86), llegando a reducirse la progresión de DMG a DM2 en hasta un 40% (83). Una detección precoz es importante porque la intervención en el estilo de vida puede reducir el desarrollo de DM2 en el postparto, utilizando la intervención nutricional como una herramienta de prevención. En mujeres con historia de DMG o SOP, aparte de recomendar un estilo de vida saludable, parece que el empleo de metformina parece ser efectivo en reducir la progresión hacia la DM2, debido a sus efectos metabólicos, endocrinos, vasculares y antiinflamatorios.

Existe un problema que no se puede ignorar, y es que las madres en el periodo del postparto, sobretudo en el primer año de vida del bebé, tienen falta tiempo y están incapacitadas muchas veces a cumplir con las recomendaciones que se les proporciona

(87). Esta falta de tiempo también se traduce en una incapacidad para atender el cribado postparto en aquellas que tuvieron DMG, como veremos a continuación.

A pesar del evidente beneficio que tendría a nivel de salud pública y de la costo-efectividad el realizar un control y seguimiento preventivo para la detección precoz de DM2 (88- 90), las tasas de asistencia al cribado postparto son bajas (91-93). Menos de la mitad de las mujeres con antecedentes de DMG realizan un cribado a las 6-12 semanas postparto y cada 1-3 años postparto (90, 93-96). Es importante considerar al desarrollo de la DMG como un chivato temprano de la situación metabólica de la mujer que la padece, y aprovechar la oportunidad para prevenir la evolución de enfermedades crónicas en este grupo de mujeres.

Por todo ello, es necesario incidir a este nivel, dónde recomendar el seguimiento y control postparto es imperativo. Sin embargo, resolver esta cuestión no es tan fácil. Hay una serie de barreras que impiden a la madre a acudir a la evaluación postparto. Para asegurar y mejorar las tasas de asistencia a este cribado es importante entender y tener en cuenta las barreras existentes tanto para la paciente, como para los profesionales sanitarios (94, 95, 97, 98). Entre ellas, está la falta de tiempo y el inconveniente que supone acudir (91, 99), el rechazo a los procedimientos de cribado o incluso el desconocimiento de la importancia que tiene acudir a este cribado y el potencial riesgo de haber tenido DMG en el futuro de su salud (100). Además de considerar estas barreras, hay que tener en cuenta otros aspectos, como la identificación de una metodología de cribado apropiada; que la estrategia utilizada facilite la asistencia a este cribado, teniendo en cuenta las barreras que existen para la madre; y la frecuencia con la que se ha de hacer un seguimiento en las mujeres de alto riesgo.

Un problema respecto a la metodología de la evaluación postparto es que existen una serie de discrepancias, faltando un consenso respecto a cómo y cuándo hacerlo. El método y frecuencia de seguimiento más óptimo aún es desconocido, siendo muy heterogéneo los utilizados entre las distintas instituciones.

Existen algunas asociaciones e instituciones que consideran que la SOG es el mejor método para emplear en el cribado del postparto (2, 21, 74, 91,101). Más recientemente, en el Quinto IWCGD, se recomendó que, para el cribado de la anormal tolerancia a la

glucosa postparto, se empleara la SOG con 75-g de glucosa a las 6-12 semanas postparto (3). Esto también está respaldado por la ADA y la ACOG (101,102), aunque no coinciden en todos los aspectos del procedimiento a seguir en el postparto. Por un lado, la ADA recomienda una revisión cada 1-3 años con una SOG, HbA1c o GBP; cada año si se obtuvo una alteración en la GBP o en la tolerancia a la glucosa, y cada 3 en caso contrario (101). Sin embargo, la ACOG recomienda el seguimiento con la SOG o la GBP, únicamente cada 3 años (102). En contraste, las guías del *British National Institute for Clinical Excellence* (NICE) indica apropiada la evaluación de la GBP a las 6-12 semanas postparto como método de cribado, y ponen en duda la necesidad e idoneidad de realizar la SOG, proponiendo utilizar como alternativa la HbA1c (103). El empleo de la HbA1c o la GBP si está contemplado por todas las instituciones cuando, por diversos motivos, no se puede realizar la SOG (104). Desde 2007, el método de cribado utilizado en el postparto en el HCSC es la HbA1C y la GBP, que se mide a las 12 semanas postparto (40).

La utilización de la HbA1c ha sido investigada por numerosos estudios, con resultados opuestos (105-108). Su uso como forma de cribado es conveniente porque es más simple; no necesita ayuno; se puede hacer en cualquier momento del día; y no conlleva a un gasto de tiempo importante (103,108). Si bien es cierto que es importante tener en cuenta la sensibilidad de la metodología utilizada, también hay que considerar su aplicabilidad. La utilización de la HbA1c y de la GBP presentarían un sistema de cribado más apetecible para las madres, y podría aumentar el número de mujeres que se realizan el cribado postparto (92, 93, 109-111). La utilización de los puntos de corte de HbA1c de alto riesgo definidos por la ADA (5.7%), mostró tener una sensibilidad del 45% y especificidad del 84% para detectar a mujeres con una anormal tolerancia a la glucosa, según el estudio ATLANTIC DIP (112). La utilización de la GBP  $\geq 120$  mg/dL obtuvo una sensibilidad del 80% y una especificidad del 100%.

Sin lugar a dudas, la SOG de glucosa es la prueba que puede detectar más casos de diabetes y prediabetes comparada con el empleo de la GBP o la HbA1c (4). La SOG es el "gold standard" para el diagnóstico de la anormal tolerancia a la glucosa y es el único método con el que se puede detectar una intolerancia a la glucosa, que es lo que está asociado con un progreso a una DM2. Sin embargo, a la hora de decidir que test de cribado es más adecuado emplear, también hay que tener en cuenta, y tal vez en mayor



medida, las tasas tan bajas de asistencia al cribado postparto. La SOG supone un gasto de tiempo importante, ya que implica un compromiso de aproximadamente 2-3 horas, haciendo su aplicabilidad en algunos casos complicada. En consecuencia, algunas guías recomiendan utilizar la GBP como forma de cribado.

Es importante tener en cuenta las implicaciones clínicas y sobre los recursos sanitarios (servicios de enfermería, las determinaciones de laboratorio y análisis clínicos) que supone realizar la SOG, sobre todo teniendo en cuenta que el incremento de la prevalencia de DMG, en consecuencia a la utilización de los IADPSGc (20,33), conlleva a un mayor número de mujeres que necesitan ser evaluadas en el postparto. Debido a que son criterios más estrictos que los que los anteceden, se plantea que el empleo de IADPSGc para el diagnóstico de la DMG puede conllevar a la detección de mujeres con grados bajos de hiperglucemias y que, por lo tanto, en el postparto la proporción de mujeres identificadas con una anormal tolerancia a la glucosa será menor.

A pesar de no haber estudios que evalúen la anormal tolerancia a la glucosa en mujeres identificadas con DMG por los IADPSGc, el estudio ATLANTIC DIP clasificó, de forma retrospectiva, a las mujeres con DMG utilizando los IADPSGc, encontrando un 19% de estas mujeres con esta alteración metabólica a las 12 semanas postparto (113). En una cohorte mezclada, con aproximadamente un 60% de las mujeres diagnosticadas con los IADPSGc, el 32% tuvo prediabetes y el 4% diabetes a las 6-12 semanas postparto. Sin embargo, no fue posible determinar las contribuciones relativas de los distintos criterios utilizados sobre estos valores (114).

La DMG también tiene un papel importante en el desarrollo de ECV a largo plazo (60-63), incrementando el riesgo cardiovascular (RCV) de las mujeres con antecedentes. Este RCV está asociado fundamentalmente a la RI, que es un promotor de la ECV ampliamente conocido (115).

Esta asociación entre DMG y el desarrollo de enfermedades cardiometabólicas ha sido demostrada en mujeres que fueron diagnosticadas por los CyCc. Recientemente, el estudio ATLANTIC DIP encontró un riesgo tres veces mayor de SM en mujeres diagnosticadas con DMG por los IADPSGc frente a las que tuvieron una tolerancia normal de glucosa (116). Por lo tanto, estos resultados pueden servir como defensa del

empleo de los IADPSGc, y parecen indicar que no son unos criterios estrictos si no que en realidad ayudan a cribar más mujeres en riesgo.

Estos criterios sirven para cribar sobre todo a mujeres con RI (33), que habitualmente puede ser perdidas empleando los CyCc. Aunque la RI durante el embarazo puede ser atribuida a las hormonas placentarias (10), también puede darse por la presencia de una inflamación subclínica y por el tejido adiposo (117,118) . En estas mujeres con historia de DMG, la obesidad, la obesidad abdominal y la inflamación han sido asociadas con la RI (11,119) , y ésta puede actuar como factor desencadenante de la ECV (120). De hecho, tanto la RI como la obesidad abdominal han sido asociadas de forma independiente al RCV (115, 121-123). En virtud de esto, identificar la presencia de estos tres FRs (exceso de peso, obesidad abdominal y RI) en mujeres que tuvieron DMG puede ser una herramienta útil en la identificación de mujeres con riesgo de ECV. Además, es necesario comparar la situación postparto de las mujeres identificadas con DMG por los criterios de CyC y de IADPSG, con el fin de determinar si los nuevos criterios son eficaces o no en la identificación de mujeres en riesgo durante el postparto. Esto además presenta una oportunidad de seleccionar a las mujeres en riesgo de desarrollar ECV y aplicar medidas preventivas. La asociación entre DMG y ECV a largo plazo ha sido establecida en aquellas identificadas por los CyC, pero en las identificadas por los IADPSGc aún no se conoce del todo.

En resumen global, el impacto del cambio de criterios diagnósticos de DMG sobre las tasas de evaluación postparto, la incidencia de alteraciones en el metabolismo de la glucosa y de RCV, así como la comparación de estas tasas a las obtenidas en mujeres identificadas por los CyCc, es aún desconocido.

## **7. Factores de riesgo de la diabetes mellitus gestacional.**

Es importante identificar, desde el comienzo del embarazo, a las gestantes con varios FRs para, en donde sea necesario, proponer realizar una SOG cuanto antes para poder descartar o identificar una DMG y, en este último caso, tratarla cuanto antes. Entre los FRs de la DMG podemos encontrar que la mayoría coinciden con los de la DM2. Entre ellos cabe destacar que encontramos dos tipos: los no modificables y los modificables.

### 7.1. Factores de riesgo no modificables.

En este subgrupo encontramos aspectos como la etnia, la edad, antecedentes de DMG y/o la carga genética (antecedentes de DM2 y ECV precoz en la familia). Respecto a la carga genética, recientemente, ambos aspectos se han asociado de forma significativa al desarrollo de DMG (124).

La DMG es muy discriminatoria según que etnias. La mayoría de las investigaciones apuntan a que el riesgo es mayor en Americanas Nativas, Asiáticas, Hispanas, Africanas, mujeres de Oriente Medio e Islandesas del Pacífico en comparación con las Caucásicas (27,125). El riesgo parece ser mayor en Asiáticas del Sur y del Sureste comparadas con las demás etnias. Además de la etnia, hay que tener en cuenta los movimientos migratorios; es decir, si estas mujeres emigraron a otro país o si nacieron en uno distinto al suyo. El riesgo parece ser mayor en mujeres que emigran de su país nativo a una sociedad occidental que si nacen en ella (27).

Por otro lado, el riesgo de DMG es directamente proporcional a la edad de la madre, y es marcadamente más elevado a partir de  $\geq 35$  años (126-128). Debido a cambios demográficos importantes, las mujeres tienen embarazos cada vez más tardíos (30-35 años) y es, de hecho, uno de los motivos por los que la prevalencia ha aumentado tanto.

Es también relevante el concepto de susceptibilidad genética, y es un tema que necesita investigaciones más profundas. Algunos estudios apuntan a la implicación de polimorfismos por cambios de una sola base “*single nucleotide polymorphisms*” (SNPs), como por ejemplo el rs202196 en el gen ENPP1, que codifica para una proteína que interviene en el procesamiento del ATP extracelular(129). Se ha observado que el genotipo homocigoto AA, asociado a edad  $\geq 35$  años y peso pg. (Ppg.) elevado, aumenta significativamente el riesgo de alteración de la tolerancia a la glucosa y DMG.

## 7.2. Factores de riesgo modificables.

### 7.2.1. Índice de masa corporal.

El IMC<sub>pg</sub>. es el FR modificable más fuertemente relacionado con el riesgo de desarrollar DMG (128,130,131). Desgraciadamente, el efecto del aumento de la prevalencia de la obesidad, además de la epidemia de la DM2, está extendiéndose y pasando factura a las generaciones que las suceden; en este caso, también se ve afectada la prevalencia de la DMG. Cada vez es más común encontrar, en países desarrollados, que las mujeres en edad reproductiva tengan más frecuentemente sobrepeso u obesidad, en consecuencia a alteraciones en el estilo de vida, el sedentarismo y al aumento del consumo calórico.

Tener un IMC por encima de lo normal ( $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) predispone a la gestante a tener un riesgo superior de tener DMG frente a las normopeso, y así se ha demostrado en un metaanálisis de 20 estudios, encontrando que el OR de tener DMG teniendo sobrepeso, obesidad y obesidad severa era de 2.14, 3.56 y 8.56, respectivamente (131). Además, otros estudios han reportado que la ganancia de peso en los años que anteceden al embarazo también es importante, y no necesariamente en mujeres que ya tenían sobrepeso u obesidad, sino que también en las normopeso. En los cinco años anteriores a la concepción, las mujeres que ganaron entre 1.1-2.2 kg/año tuvieron un riesgo ligeramente superior de DMG y las que ganaron 2.3-10.0kg/año tenían un riesgo 2.5 veces mayor de tener DMG frente a las que mantuvieron un peso estable (132).

Dentro de este marco, también es cierto que, en determinadas etnias, sobre todo en la asiática, el riesgo de DMG es poco atribuible al IMC o incluso independiente de él. Varios estudios han demostrado que el riesgo de DMG en este grupo de mujeres era igual de alto en las que tenían normopeso como las que tenían sobrepeso u obesidad (133, 134). Por lo tanto, en este grupo de mujeres no se puede considerar el IMC como FR, y valorar si realizar o no el cribado de DMG deberá realizarse con independencia de su IMC.

Es también relevante la ganancia de peso gestacional (GPg), sobretodo en el primer trimestre, ya que es un importante condicionante en la expresión de DMG. Aquellas

mujeres con una GPg excesiva en este periodo tuvieron un riesgo de desarrollar DMG de hasta 1.4 veces mayor que aquellas que tuvieron una GPg normal (95% IC 1.21-1.61;  $p < 0,001$ ) (135).

Existen algunas teorías que apuntan a que el riesgo de DMG es mayor en mujeres con sobrepeso u obesidad porque estas son más propensas a tener RI; concretamente por la obesidad central. La producción de un estado aumentado inflamatorio y meta-inflamatorio es un sello de la obesidad. Esta inflamación se desarrolla tanto en el tejido adiposo blanco como en la placenta de la gestante obesa (136). Tanto el tejido adiposo blanco, que funciona como un órgano endocrino activo, como la placenta, están encargadas de producir determinadas adipoquinas y citoquinas y asociadas a la expresión de DMG. Con excepción de la adiponectina, la leptina, TNF- $\alpha$ , IL-6 están todas asociadas a la mayor RI, las cuales son producidas en la placenta, aunque en mayor medida en gestantes con obesidad (11,136,137). Además, la presencia de exceso de ácidos grasos libres en estas mujeres, previa a la gestación, puede derivar tanto en una disminución en la función de las células  $\beta$ -pancreáticas como en la apoptosis, lo cual significa que las mujeres obesas pueden ya debutar con un déficit de insulina antes de la gestación.

La problemática de que la gestante tenga un IMCpg. alto o una GPg excesiva no solo complican el embarazo desde el punto de vista de la DMG, sino que además aumentan el riesgo de eventos adversos obstétricos y neonatales (34,35). Un tema a debate existente hasta la fecha es cuál de las dos, si la obesidad o la DMG, es la que más repercute en la aparición de complicaciones durante el embarazo, en la madre y en el feto. Tanto la DMG como la obesidad comparten aspectos comunes como la RI y la inflamación crónica de bajo grado. Tanto una como otra, de forma independiente, pueden llevar a complicaciones, y esta situación podría empeorar si ambas coexisten (29,138).

Sin embargo, ¿Cuál es la más influyente de las dos? ¿Podría mejorar el pronóstico cuando coexiste el sobrepeso u obesidad con la DMG, si esta última es tratada?

Lo que está claro es que, teniendo en conocimiento la importancia de la influencia del sobrepeso y la obesidad sobre el desarrollo de la DMG y sobre las complicaciones para

la madre y el feto, es fundamental incidir a este nivel y que, siempre que sea posible, se planeen los embarazos y se proporcione atención sanitaria antes de la concepción. Es necesario el diseño de unas estrategias preventivas antes de este momento, y motivar a las mujeres con sobrepeso u obesidad a que pierdan peso antes de quedarse embarazadas. El problema es que muchos embarazos no son planeados, y las medidas preventivas no se pueden aplicar hasta que la mujer ya está embarazada. De hecho, la primera visita gestacional parece ser la mejor oportunidad para intervenir a las gestantes e implementar las estrategias preventivas pertinentes.

### **7.2.2. Estilo de vida y patrones dietéticos.**

La asociación dieta y enfermedad ha sido y es reiterada constantemente, y es una herramienta sine qua non en la prevención de numerosas enfermedades metabólicas. La alimentación apropiada durante el embarazo es importante tanto por el control de la GPg como por el impacto de la alimentación sobre el control glucémico. Otros aspectos a tener en cuenta son la epigenética, donde el entorno intrauterino va a estar condicionado por la alimentación y estilo de vida de la madre (139), y la teoría del Dr. David Barker sobre programación fetal (70), comentada anteriormente.

La DMG ha sido asociada tanto a patrones alimentarios como a alimentos concretos que podrían ser potencialmente perjudiciales para el desarrollo de esta enfermedad. Estos patrones pueden ser muy variables de un estudio a otro, aunque todos coinciden en un punto; están alejados de lo que caracteriza a la dieta mediterránea (DietMed). De alguna manera la DM2 y la DMG tienen una fisiopatología similar, por lo que los patrones dietéticos que benefician a la primera también pueden beneficiar a la segunda. Las bases de la DietMed se emplean tanto en la prevención de la DM2 como en su tratamiento (140-144).

Justamente, los patrones alimentarios asociados a un mayor riesgo de DMG son los opuesto a la DietMed: consumo bajo de frutas, verduras y cereales integrales; consumo elevado de cereales refinados y alimentos procesados; consumo elevado de grasas saturadas y bajo de insaturadas, tanto monoinsaturadas como poliinsaturadas (AGM y AGP, respectivamente); y consumo elevado de bebidas azucaradas, incluyendo zumos (145). En nuestro entorno, hemos encontrado patrones alimentarios que aumentan o

disminuyen el riesgo de DMG. Por un lado, se encontró que el consumo de galletas y bollería <4 veces/semana, carne roja y procesadas <6 veces/semana, bebidas azucaradas <4 veces/semana, andar >30 minutos diarios y 30 minutos/diarios de actividad físicas al menos 2 días/ semana, en comparación con lo opuesto, fue asociado a menor riesgo de DMG (128). En otro estudio, se encontraron asociaciones entre cuatro patrones alimentarios concretos y la disminución del riesgo de DMG. Estos fueron el consumo de frutos secos >3 veces/semana [OR 0.59 (0.39-0.91;  $p < 0.015$ )], cereales refinados  $\leq 1$ /semana [OR 0.72(0.58-0.89;  $p < 0.003$ )], zumos <4/semana [OR 0.77 (0.62-0.95;  $p < 0.017$ )], galletas y bollería <4/semana [OR 0.71(0.57-0.89;  $p < 0.003$ )] (146).

Cabe considerar, por otra parte, que un punto clave de la alimentación durante la gestación es el control glucémico, ya que va a ser importante para prevenir tanto la DMG como los eventos adversos obstétricos y neonatales (19, 147-150) . Por lo tanto, una característica fundamental de la dieta de las gestantes debería ser el tener un índice glucémico moderado-bajo. Aquí entra en juego la importancia de la fibra y de las grasas insaturadas. Ambos grupos de alimentos, aunque nutricionalmente son dispares, tienen una función común que es la de enlentecer el vaciado gástrico, evitando así los picos de glucosa postprandiales (151,152). Además, los ácidos grasos insaturados pueden mejorar la sensibilidad a la insulina (153,154).

## **8. Prevención de la diabetes mellitus gestacional.**

La prevención de la DMG es importante tanto para la salud de la madre y del descendiente, como también para reducir el lastre económico que genera esta enfermedad. El aumento de la prevalencia de la DMG, y la asociación de esta con la incidencia de distintas enfermedades metabólicas a largo plazo, supone que estamos tratando con un problema importante de salud pública. Esto es especialmente evidente conociendo el concepto de programación fetal (70,139), y de lo importante que es el momento del embarazo para proporcionar un entorno apropiado para el feto, con vistas a prevenir las complicaciones de la DMG inmediatas y tardías, como son las enfermedades crónicas intergeneracionales como la DM2, obesidad y ECV.

Es evidente que las modificaciones en el estilo de vida, una vez se haya producido la DMG, pueden ser beneficiosas. Sin embargo, esto no es lo ideal. Lo adecuado sería actuar antes de que se desarrolle la enfermedad. Debe de ser inminente la búsqueda de unas estrategias preventivas primarias desde el comienzo de la vida intrauterina, que es cuando comienza la exposición a numerosos estresores intrauterinos, como es el caso de la intolerancia a la glucosa. Todas las instituciones sanitarias recomiendan intervenciones en el estilo de vida, incluyendo la realización de actividad física y el seguimiento de una alimentación saludable, tanto para prevenir la DMG como para tratarla.

Se han propuesto distintos modelos de intervención, dónde se plantean cambios a nivel de estilo de vida en general, considerando tanto la actividad física como la alimentación; a nivel de la alimentación exclusivamente; o de la actividad física exclusivamente.

El ejercicio físico controlado y moderado es potencialmente beneficioso a nivel del control glucémico. La realización de actividad física está asociada a la mejor sensibilidad a la insulina y prevención de DM2 (155) y parece mejorar la salud metabólica en gestantes, mejorando la homeostasis de glucosa y sensibilidad a la insulina (156). El ejercicio físico mejora la respuesta muscular a la insulina y aprovechamiento de la glucosa, promoviendo la normo glucemia. A este efecto, es lógico plantear que una intervención a este nivel puede suponer reducciones en la incidencia de DMG, aunque el cumplimiento de una rutina específica durante la gestación supone un problema. Algunas evidencias sugieren que la realización de ejercicio anaeróbico y aeróbico, 3 veces por semana, con una duración de 30-60 minutos, puede ser beneficiosa; pero la realización de ejercicio físico durante la gestación es un tema controvertido. En este sentido, la ADA recomienda realizar 30 minutos diarios de actividad física ligera en mujeres con un embarazo normal sin complicaciones; sin embargo, la mayoría de las gestantes no cumplen estos requisitos.

En relación a las intervenciones con ejercicio físico realizadas en gestantes, los resultados son diferentes entre sí, aunque esto puede deberse a la gran heterogeneidad de las características de cada estudio. Sin embargo, la mayoría de estas intervenciones tomaban en cuenta la realización de ejercicio aeróbico (157-160). Numerosos estudios encontraron que la actividad física reducía las tasas de DMG (159-162), y, de hecho, un



metaanálisis reciente reveló que la actividad física podía tener un efecto protector frente al desarrollo de DMG (163). Por contra, otros estudios no encontraron efecto ninguno (157,158).

Vinculado al concepto del empleo de la nutrición como herramienta en una intervención, los pilares fundamentales de una dieta de prevención o tratamiento de la prediabetes o DM2 son tanto el control de la densidad calórica como del índice glucémico de la dieta, que también beneficiarían al control de la ganancia de peso o incluso la disminución del peso. Los hidratos de carbono (HC) son la fuente principal de glucosa, y tanto el tipo como la cantidad que consumamos van a determinar la respuesta glucémica. El índice glucémico es una forma de recoger las distintas repuestas glucémicas que ocurren cuando distintos tipos de HC son consumidos. Los alimentos con un alto índice glucémico producen una mayor glucemia en menor tiempo, mientras que con los que tienen un índice glucémico bajo pasa lo contrario, habiendo una respuesta glucémica más lenta y lineal. Además, este aumento controlado de los niveles de insulina, en respuesta a la glucemia postprandial, va a favorecer al control de la ganancia de peso, ya que los picos de insulina promueven la lipogénesis. Por lo tanto, plantear que una dieta de bajo índice glucémico pueda prevenir la DMG es lógico. Al evaluar el efecto de una dieta de bajo índice glucémico en mujeres gestantes se vio que, efectivamente, fueron menores las tasas de intolerancia a la glucosa, de ganancia de peso (149), de DMG y de eventos adversos obstétricos y neonatales (147, 148, 150).

Existe mucha variabilidad en cuanto al modelo dietético y estilo de vida empleados en las intervenciones y, aunque los resultados de algunos estudios sean prometedores de forma individual, lo cierto es que el análisis global del efecto de una intervención nutricional no mostró prevenir la incidencia de DMG, según datos de una revisión sistemática y metaanálisis (164) .

En cuanto a los estudios dónde se evaluó el efecto de la combinación de cambios dietéticos y de la actividad física, hay 15 estudios aleatorizados en estos últimos 6 años (165-179). Generalmente, los resultados de los diferentes estudios muestran falta de datos positivos. Solo unos pocos encuentran que con la intervención se obtienen menores tasas de DMG, que disminuyen desde el 55.9% en el grupo control al 28.1% en el de intervención (165), y que se consigue reducir la incidencia (177) . Unos estudios

encontraron beneficios a nivel del control de la ganancia de peso (166-168,172-175,178) y otras mejoras en los niveles de GBP (178).

De los últimos estudios realizados, los más destacables son el RADIEL (177), DALI (178) y UPBEAT(179). El estudio RADIEL es un estudio aleatorizado, realizado en Finlandia, en una cohorte de 293 mujeres, donde se evaluó la tasa de DMG tras la aplicación de una intervención combinada de actividad física y dieta, únicamente en mujeres de alto riesgo ( $\text{IMC} \geq 30\text{kg/m}^2$  y con menos de 20 SG. La intervención demostró reducir la incidencia de DMG en un 39% en las mujeres de alto riesgo. En cuanto al DALI, es otro estudio aleatorizado y multicéntrico, donde participaron 9 países europeos y que contó con 880 participantes. Evaluó, en mujeres de alto riesgo ( $\geq 29\text{kg/m}^2$ ) y de menos de 20 SG, el efecto de tres modelos de intervención en la incidencia de DMG: alimentación saludable; actividad física; o la combinación de las dos anteriores. Ningún modelo mostró asociaciones a reducciones en la incidencia de DMG, y únicamente las mujeres con una intervención exclusivamente dietética redujeron significativamente sus niveles de GBP. Por otro lado, el estudio UPBEAT también se basó en mujeres de alto riesgo ( $\text{IMC} \geq 30\text{kg/m}^2$ ) y embarazadas de 15-18 SG, que contó con una cohorte de 1555 gestantes. La intervención nutricional empleada fue muy parecida a lo que se utiliza para el tratamiento de la DM2, con la diferencia de que no hubo restricción calórica. Fue una dieta de bajo índice glucémico, donde se restringió el consumo de bebidas azucaradas (incluyendo zumos de frutas) y se redujo el consumo de grasas saturadas. Respecto a la actividad física, solo se aconsejó que fuesen activas en general. Los resultados mostraron que la incidencia de DMG en este grupo no fue diferente a la del grupo control.

La situación descrita indica una clara falta de sintonía en los resultados obtenidos. En cuanto a las diferencias encontradas entre los estudios RADIEL, DALI y UPBEAT, existen unos factores a tener en cuenta como posible explicación a estas diferencias (180). Entre las cohortes de los tres estudios había una variabilidad en las tasas de mujeres que tuvieron DMG en el embarazo anterior, por lo que estas mujeres pueden tener alguna alteración metabólica más pronunciada; el Ppg. fue diferente (mayor proporción de obesas en uno que en otro); y el tipo de intervención empleada fue diferente. En el DALI y UPBEAT hubo más obesas que en el RADIEL. Por otro lado, en este último, había hasta 3 veces más mujeres con antecedentes de DMG en

embarazos previos que en el UPBEAT y DALI, por lo que tenían más probablemente un defecto en la secreción de insulina. Sin embargo, en el DALI hubo una mayor proporción de mujeres con RI en situación basal que el RADIEL.

En 2015, se realizó una revisión sistemática y metaanálisis incluyendo todos estos estudios aleatorizados, revelando que no existe una diferencia clara en la incidencia de DMG entre los grupos control e intervención (181). Sin embargo, no es posible concluir con certeza que una intervención, combinada o no, no sea capaz de reducir las tasas de DMG. Esto se debe a que entre los estudios existen muchas diferencias entre las características de la propia intervención y de la muestra estudiada, además de la calidad del estudio. De hecho, en 2016 se realizó otra revisión sistemática y metaanálisis, de donde se podía concluir que una intervención sí que era capaz de tener efecto sobre la expresión de DMG, pero únicamente en aquellas mujeres en las que se aplicó la intervención de forma precoz, antes de la 15 SG (182).

Las evidencias anteriores indican que, aunque el estudio de posibles vías de intervención está siendo llevado a cabo con mucha intensidad, los resultados son bastante heterogéneos y, en algunos casos, opuestos. La variabilidad de los resultados obtenidos en los numerosos estudios disponibles se debe a que las características de la muestra son diferentes entre sí (en relación al IMC, la etnia...), al momento en el que se implementan las medidas preventivas o al tipo de intervención empleada.

A pesar de los interrogantes que pueda plantear tanta disparidad entre los estudios disponibles, desde luego el embarazo es un momento que hay que aprovechar dado que es una oportunidad de oro para la educación nutricional de las mujeres. Es un momento donde, en la mayoría de los casos, existe una motivación destacada y prioridad para adoptar un estilo de vida más saludable (183).

Partiendo de los datos presentados, se observa claramente que los estudios de intervención se realizan generalmente en mujeres de alto riesgo, específicamente en aquellas con un IMC de sobrepeso u obesidad. Hay que continuar investigando y hay que centrar la búsqueda en distintos enfoques metodológicos que se le puede dar a las potenciales intervenciones. Además, es necesario focalizar la atención en la posible interrelación entre la GPg, los cambios de estilo de vida y la incidencia de la DMG con

la presencia de RI y la capacidad secretora. La búsqueda de un patrón dietético que consiga controlar o mejorar estos aspectos debe continuar.

Hasta la fecha, no existen estudios evaluando la prevención de DMG en la población general, sin dirigirse hacia un grupo específico. También se puede observar que, de las intervenciones orientadas hacia un cambio en la dieta, los patrones alimenticios propuestos son diversos, pero en ningún caso se ha propuesto estudiar el efecto de una intervención con DietMed, lo cual merece la pena.

### **8.1. Dieta mediterránea y prevención de enfermedades metabólicas.**

Aunque las bases de la DietMed estas bien delimitadas, existen una serie de adaptaciones y pequeñas variaciones en función de los distintos países que lo adopten. Aquí en España, la DietMed se basa en el consumo diario de aceite de oliva virgen extra (AOVE) como fuente de grasa principal; de pan y alimentos hechos a base de cereales (integrales preferiblemente); de verduras y frutas (5 raciones diarias); de legumbres y frutos secos en abundancia; y de lácteos. Además, se defiende el consumo semanal de pescado, en el caso del azul  $\geq$  dos a treces, huevos y carnes blancas (pollo, pavo o conejo). Se aconseja el consumo moderado de la carne roja, y ocasional tanto de pequeñas cantidades de carnes procesadas, como de dulces y productos procesados en general. Todo ello deberá ir en paralelo al consumo de agua como fuente de hidratación principal, evitando otro tipo de bebidas exceptuando el vino, que podrá tomarse de forma ocasional, y a la realización de actividad física regular o, al menos, el mantenerse físicamente activo diariamente.

El AOVE es uno de los componentes principales de la DietMed debido a su casi exclusiva producción y consumo en la región geográfica del Mediterráneo. Los frutos secos también son tradicionalmente asociados a la DietMed, que principalmente incluyen nueces, almendras, avellanas y pistachos. Ambos productos son ricos en polifenoles y AGM, sobretodo en AOVE, y AGP, sobretodo en frutos secos. De hecho, mucha parte de los efectos beneficiosos de la DietMed puede ser atribuida al consumo elevado de estos dos alimentos.

Este tipo de dieta proporciona niveles altos de fibra, grasas insaturadas, vitaminas, minerales y antioxidantes naturales, en paralelo a niveles bajos de grasas saturadas y trans. Por lo tanto, existen dos aspectos muy importantes de la DietMed que hacen que sea idónea en la prevención de enfermedades metabólicas. Es una dieta que tiene una carga glucémica baja (184) y proporciona propiedades antiinflamatorias (185). Ambos aspectos están interrelacionados ya que una dieta de baja carga glucémica también aporta propiedades antiinflamatorias. Por ello, ambas características son muy importantes a tener en cuenta en la búsqueda de prevención de enfermedades, sobre todo las de tipo metabólicas.

La DietMed ha demostrado una y otra vez ser fundamental en la prevención y tratamiento de la DM2. La adherencia a esta dieta por parte de pacientes con DM2 ha demostrado, a largo plazo, una reducción en la glucemia postprandial y mejora en la respuesta de insulina (186,187). También ha sido asociada a una reducción en el riesgo de desarrollar DM2 en hasta el 52% (188).

Tanto los ácidos grasos insaturados como la fibra tienen la capacidad de retrasar el vaciamiento gástrico, lo cual beneficia la respuesta glucémica postprandial, reduciéndola (152). Una de las claves en el manejo de la prevención y tratamiento de la DMG es el contenido de la carga glucémica de las comidas, fundamentalmente de HC, que en consecuencia determinará el grado de aumento de la glucemia postprandial. Sin embargo, se ha observado que en este aspecto es igual de importante al contenido AGM y AGP (189-192).

La respuesta inmune es dependiente tanto de la presencia de macronutrientes como de micronutrientes para un correcto funcionamiento. Los nutrientes son capaces de modular el estado inflamatorio al influenciar en la función de las células inmunológicas, alterando interacciones célula-célula. En consecuencia, la inflamación ha emergido como un importante tema de investigación en ciencias de la alimentación y nutrición. La inflamación es clave en la patología de numerosas enfermedades, entre ellas de la obesidad, SM, RI y DM2. Debido a que el estado inflamatorio se puede regular por el estilo de vida y, fundamentalmente, por la alimentación, y debido también a que la DMG también parece estar asociada a la presencia procesos inflamatorios, una dieta

caracterizada por tener propiedades antiinflamatorias podría ser efectiva en la prevención de su desarrollo.

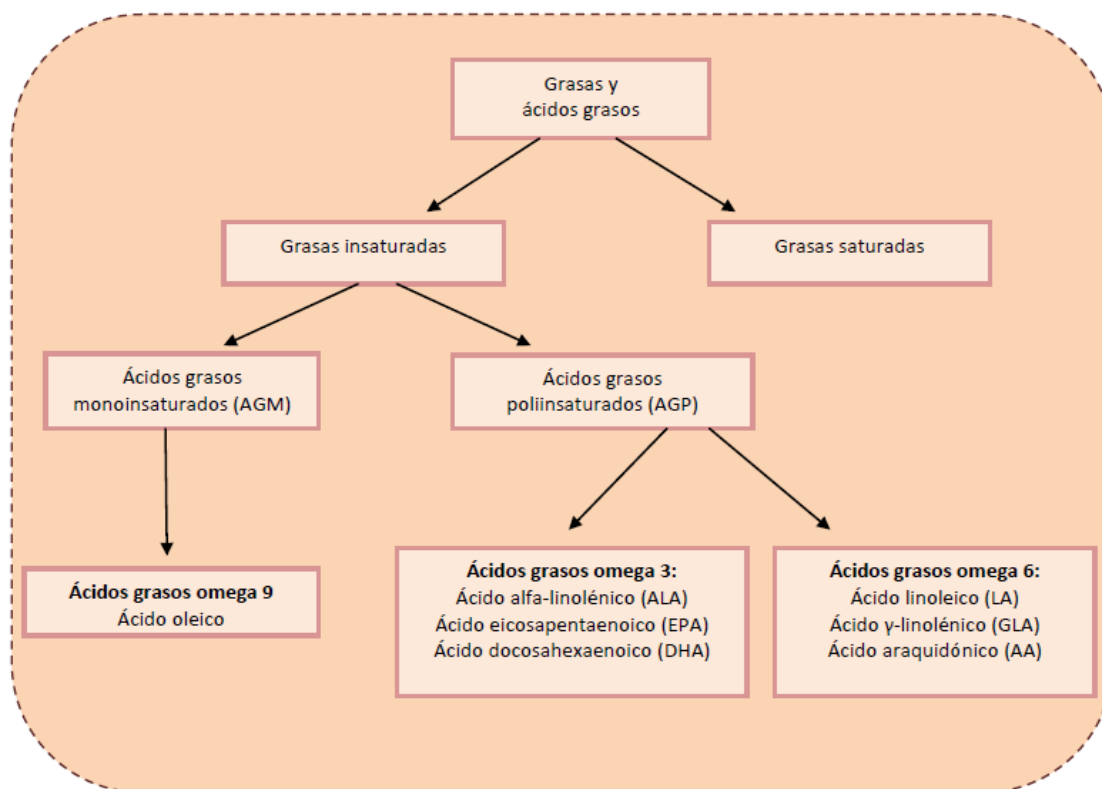
La DietMed se considera como la dieta con mayor potencial antiinflamatorio dada su riqueza en nutrientes antioxidantes. Tiene un alto contenido en frutas, verduras y grasas saludables como las AGM y AGP, provenientes del pescado azul, AOVE y frutos secos. Por ello, también se encuentran en abundancia antioxidantes como la vitamina C, E y compuestos fitoquímicos como los polifenoles, resveratrol, lignanos y carotenoides (193). Los mecanismos a través de los cuales estos alimentos pueden ser antiinflamatorios se explican a continuación:

- ***Aventramidas y fitoquímicos como los carotenoides, compuestos fenólicos, flavonoides y lignanos:*** Controlan muchas vías de señalización, como la proliferación celular, apoptosis, angiogénesis e inflamación. Además, tienen propiedades antiinflamatorias, ya que aumentan los niveles de enzimas del glutatión y superóxido dismutasa (SOD).
- ***Flavonoides (en abundancia en frutas, verduras y té verde):*** Aumentan el gasto calórico, la absorción muscular de glucosa, disminuyen la absorción de glucosa a nivel del tejido adiposo y la absorción de grasa e inhiben la adipogénesis.
- ***Ácidos grasos  $\omega$ -3 y EPA/DHA/AGM/AGP (Figura 2):*** Sustituir el  $\omega$ -6 por  $\omega$ -3/AMG/AGP puede mejorar la síntesis de eicosanoides, los cuales tienen menos propiedades inflamatorias.
- ***Magnesio:*** Mantiene la homeostasis celular y reduce la disfunción endotelial a nivel vascular, lo cual disminuye el riesgo de RI, DM2 y ECV.
- ***Arginina: Sustrato*** para el óxido nítrico sintasa, esencial en la vasodilatación normal dependiente del endotelio.
- ***Fibra (bajo índice glucémico):*** disminuyen la respuesta glucémica.

En una revisión sistemática, los patrones de dieta occidental o dietas basadas en el consumo elevado de carnes rojas, fueron asociadas a biomarcadores de inflamación, sobre todo a la proteína c reactiva (PCR). En contraste, una dieta marcada por patrones saludables, rica en verduras y frutas, fue inversamente asociada a biomarcadores de inflamación. En esta revisión sistemática se evaluaron cuatro patrones dietéticos

involucrados en la inflamación: 1. Grasas, aceites, aperitivos salados, patatas fritas, carnes procesadas; 2. Legumbres, tomates, cereales refinados y lácteos enteros; 3. Cereales integrales, fruta, frutos secos y verduras de hoja verde; 4. Pescado, verduras multicolor y crucíferas. Mientras que el primer patrón dietético se asoció a niveles altos de IL-6 y PCR, el tercero y cuarto, que son muy característico de la DietMed, se asociaron inversamente a estos biomarcadores

**Figura 2.** Tipos de grasas y ácidos grasos.



### 8.1.1. Estudio PREDIMED

El estudio PREvención con Dieta MEDiterránea (PREDIMED) es un estudio grande, con dos grupos paralelos, aleatorizado, multicéntrico, controlado, llevado a cabo en España, y que contó con 7.447 participantes. El objetivo del estudio fue el de evaluar los efectos de una DietMed, que incluía el consumo aumentado de AOVE y frutos secos, en la prevención primaria de ECV. Se hicieron tres grupos: uno de control, dos de DietMed, dónde una fue suplementada con AOVE y otra con frutos secos. La DietMed, tanto suplementada con AOVE como con frutos secos, demostró reducir significativamente en un 28-30% eventos cardiovasculares como infartos, ictus y muerte

(194). Entre los resultados obtenidos en este estudio, se encontró que, tras 3 meses de adherencia a los dos modelos de DietMed, con AOVE o con frutos secos, mejoró el perfil inflamatorio, dónde los niveles séricos de PCR y de IL-6 estaban significativamente más bajos respecto al grupo control. A raíz de este estudio, se han conducido numerosos sub estudios evaluando los beneficios de la DietMed sobre distintas variables, entre otras, sobre el desarrollo de enfermedades metabólicas como el SM y DM2.

En pacientes con SM, una DietMed suplementada con AOVE y frutos secos mejoró el perfil inflamatorio. La adherencia a esta dieta mostró correlaciones positivas con la actividad plasmática de SOD y catalasa. Tanto en el grupo suplementado con AOVE como en el de frutos secos mejoró la actividad antioxidante plasmática a la vez que disminuyó la actividad de la xantina oxidasa (195).

En otro estudio, también derivado del PREDIMED, dónde se valoró la incidencia de DM2, los participantes asignados a los grupos de intervención con DietMed tuvieron una reducción significativa del riesgo de DM2 del 30%. La DietMed también repercutió de forma positiva en la regresión del SM y sus componentes, hiperglucemias y obesidad abdominal. Los cocientes de riesgo versus el grupo control para desarrollar diabetes fueron de 0.60 (0.43-0.85) en el grupo de DietMed con AOVE y 0.82 (0.61-1.10) en el de DietMed con frutos secos. Además, en ambos grupos de intervención mejoraron algunos FRs cardiovascular como la presión arterial, inflamación, estrés oxidativo, sensibilidad a la insulina y perfil lipídico (142).

Dentro de este marco, la DietMed también fue asociada a tener efectos beneficiosos en todos los componentes del SM. Parece ser que la riqueza de nutrientes saludables que contiene la DietMed es la responsable de influir en vías metabólicas ligadas al SM y DM2 (143). En este sentido, también se investigaron los potenciales beneficios de la DietMed sobre los efectos perjudiciales a nivel del RCV derivados de la obesidad abdominal. Al comparar a los sujetos con obesidad abdominal de los grupos de intervención frente a los del grupo control, se observó que solamente los sujetos de este último grupo tuvieron un RCV aumentado, mientras que los de los grupos de intervención no. Por lo tanto, la DietMed parece contrarrestar los efectos negativos resultantes de la obesidad abdominal (144).



Es posible que la relación entre las grasas saludables (AGM y AGP) y el beneficio para la DM2 radica en que proporcionan un efecto positivo en la RI y el control glucémico; además, estos ácidos grasos han sido asociados a la regresión de la DM2(196). En sujetos sanos, los AGM y AGP han sido los más asociados también a una mejor respuesta de secreción de insulina (153,154,189,190).

Aparte de reducir el riesgo de SM y DM2, la DietMed también tiene efectos positivos a nivel de la ganancia de peso. A pesar de que las dietas de adelgazamiento conllevan, habitualmente, a una reducción del contenido de grasas totales, incluyendo la saludables, debido a que favorecen potencialmente la pérdida de peso, la DietMed ha demostrado que esto es un hecho que hay que revisar. De hecho, una DietMed con un contenido de grasas totales de aproximadamente 40%, y enriquecida con AOVE o frutos secos, es potencialmente una mejor alternativa como dieta de mantenimiento y pérdida de peso en adultos con sobrepeso u obesidad que las habituales dietas hipograsas (197).

Al mismo tiempo, en pacientes con DM2 o FRs cardiovascular asignados a los tres tipos de dieta del estudio PREDIMED, se encontró que, tras cinco años de seguimiento, el consumo de grasas saludables era significativamente más elevado en los grupos asignados a la intervención versus los del grupo control (42% vs 37% de la energía total, respectivamente). A pesar de ello, la ganancia de peso no fue mayor y, de hecho, los resultados apuntan a que tanto la ganancia de peso como el PC fue menor en los grupos de intervención que en el de control (198). Ello indica que la DietMed tiene efectos beneficios también en la pérdida de peso, con diferencias significativas en comparación con otras dietas de carácter bajo en grasas (198).

### **8.1.2. Aceite de oliva virgen extra.**

El aceite de oliva es la fuente principal de AGM en la DietMed. Los AGM más comunes son el oleico, cis-vaccénico y palmitoleico. El aceite de oliva tiene un contenido predominante de ácido oleico, respecto a otras fuentes de grasa. Los compuestos bioactivos del AOVE tienen propiedades antioxidantes y protectoras del endotelio.

Los efectos beneficiosos del AOVE pueden deberse a su contenido elevado en compuestos fenólicos, tocoferol, carotenoides y al cociente elevado de ácidos grasos insaturados/saturados, siendo el ácido oleico (AGM) su ácido graso principal. Se han descrito hasta 36 tipos de polifenoles diferentes en el AOVE, entre los cuales encontramos flavonoides, lignanos, alcoholes fenólicos, secoiridoides, fenoles derivados del ácido benzoico y fenoles derivados del ácido cinámico. El contenido de polifenoles de este aceite va a variar en función de la variedad de la oliva, las técnicas de agricultura empleadas en su producción, la región donde se han producido, la madurez de la oliva en el momento del proceso o las técnicas de procesado. De hecho, la mejor forma de obtener todos los beneficios del aceite de oliva es consumir el "virgen extra", ya que es muy rico en polifenoles, que es lo que le confiere sus propiedades antiinflamatorias características. Los efectos antiinflamatorios atribuidos a los polifenoles del AOVE va a depender de su biodisponibilidad, lo cual se determina a través de la excreción urinaria de tirosol e hidroxitirosol. En la exploración urinaria de sujetos que consumieron AOVE se encontraron hasta 60 metabolitos diferentes de polifenoles.

En un estudio se examinó el efecto del consumo de aceite de oliva, y de su sustitución frente a otras grasas (como la margarina, mantequilla y mayonesa), sobre el desarrollo de DM2 (202). El cociente de riesgo combinado (95% IC) de DM2 de las mujeres que consumieron más de una cucharada/día (>8 g) de aceite frente a las que nunca lo consumieron fue de 0.90 (0.82-0.99). Se encontró que el cociente de riesgo (95% IC) de utilizar aceite de oliva como aliño de ensalada fue 0.95 (0.87-1.04) y de añadir aceite de oliva a la comida o al pan fue 0.85 (0.74-0.98). Con el análisis combinado se estimó que sustituir la margarina, mantequilla y mayonesa por una cucharada de aceite de oliva se asociaba a un menor riesgo de DM2 del 5%, 8% y 15%, respectivamente. Estos resultados sugieren que el consumo más elevado de aceite de oliva está asociado a un menor riesgo de DM2 y que la sustitución de otras grasas por el aceite de oliva reduce, hipotéticamente, el riesgo de desarrollar DM2.

Por otro lado, en uno de los subestudios del PREDIMED, dónde se evaluó la incidencia de DM2 cuatro años después, se encontró que esta fue del 10.1% (95% IC 5.1–15.1) en el grupo suplementado con AOVE frente al 17.9% (11.4–24.4) del grupo control (188). El análisis multivariante de cocientes de riesgo ajustados para DM2 fueron de 0.49 (0.25–0.97) en la DietMed suplementada con AOVE frente al grupo control. Así

mismo, el consumo elevado de aceite de oliva está asociado a una mejor respuesta insulínica, induciendo mayor sensibilidad a ella (191,203), y a mayor actividad de incretinas, aumentando las concentraciones de GLP-1(204).

Dentro de este marco de la prevención de DM2 con DietMed, existen una serie de factores asociados al consumo de AOVE que puede influir en los procesos fisiopatológicos de la diabetes. Al AOVE se le ha atribuido la capacidad de disminuir los niveles de glucosa postprandiales (205), favorecer la pérdida de peso y de mejorar el perfil inflamatorio (206,207). En una revisión sistemática y metaanálisis, se encontró que, comparado al grupo control, el grupo con intervención nutricional con aceite de oliva mostró una disminución significativa de niveles de PCR [15 estudios: diferencia media de -0.64 mg/L [95% IC (-0.96 a -0.31),  $p < 0.0001$ ] e IL-6 (7 estudios: diferencia media de -0.29 mg/mL [95% IC (-0.7 a -0.02)  $p < 0.04$ ] (206).

### **8.1.3. Frutos secos.**

Los frutos secos son ricos tanto en AGM como AGP. También tienen un alto contenido de fibra, magnesio, calcio, potasio, niacina, tocoferol, L-Arginina y antioxidantes. Estas propiedades le confieren su carácter de bajo índice glucémico y sus propiedades antiinflamatorias. Su consumo regular ha sido asociado de forma consistente con riesgo más bajo de desarrollar enfermedades que están ligadas al estrés oxidativo.

Los frutos secos son alimentos con alta densidad calórica, donde el contenido de grasas puede variar del 46%-76%. Estos alimentos son los más ricos en grasas, por detrás de los aceites vegetales. A pesar de su alto contenido en grasas, la composición de ácidos grasos es beneficiosa, precisamente porque el contenido de AGS es baja (4-16%) y casi la mitad de las grasas totales lo componen grasas insaturadas. La mayoría de los frutos secos contienen una proporción mayoritaria de AGM, excepto las nueces de Brasil que contienen proporción similar de AGM y AGP, y las nueces, que contienen mayoritariamente AGP ( $\omega$ -3), tanto ácido linoléico como  $\alpha$ -linolénico (ALA). Los frutos secos también son una fuente rica de macronutrientes bioactivos, responsables, en gran medida, de los beneficios potenciales que se les atribuye sobre eventos metabólicos y cardiovasculares

Estudios de intervención y observacionales han encontrado beneficios sobre el metabolismo de glucosa, con menor frecuencia de hiperglucemias (208,209) , RI (210) y mejor control de la ganancia de peso (207). Estas características se han observado tanto en nueces, como en almendras y pistachos (199, 200,211). El consumo de frutos secos se ha asociado inversamente con el riesgo de DM2, donde el riesgo relativo (RR) para DM2, clasificados según cuatro categorías (nunca/casi nunca, <una vez/semana, 1-4 veces/semana, y >5 veces/semana) y tomando como referencia una ración de 28g, fue, respectivamente, 1.0, 0.92 [95%IC (0.85-1.00)], 0.84 [0.95% IC (0.76-0.93)] y 0.73 [95% IC (0.60-0.89)], todas  $p < 0.001$  (212). En un revisión sistemática y metaanálisis, el análisis combinado de los estudios mostró evidencias de que el consumo de frutos secos mejora el control glucémico de los pacientes con DM2 (213).

Algunos estudios de intervención han examinado el efecto de dietas ricas en frutos secos sobre el control glucémico y sensibilidad a la insulina de pacientes diabéticos. Aunque los resultados son muy variados, algunos revelan que la incorporación de frutos secos a la dieta diaria reduce los niveles de insulina en pacientes con SM y DM2. Datos del estudio PREDIMED revelaron que una DietMed, enriquecida con frutos secos, estaba asociada a mejoras en la sensibilidad a la insulina en pacientes no diabéticos y en niveles de glucosa basal en pacientes diabéticos (214). Además, la glucosa postprandial y las fluctuaciones de insulina fueron menores tras el consumo de almendras que tras el consumo de comidas con hidratos de carbono de alto índice glucémico. Esto significa que, a pesar del contenido elevado de calorías y grasas, los frutos secos no empeoran si no que mejoran el control metabólico y la sensibilidad a la insulina, aunque son necesarias más evidencias.

Los frutos secos son ricos en AGM y AGP, fibra, magnesio y antioxidantes con efectos potencialmente beneficiosos sobre la sensibilidad a la insulina e inflamación. Investigaciones más recientes han asociado el consumo de frutos secos con niveles más bajos de glucosa basal, insulina, IL-6, PCR y también con una menor RI y mejor función endotelial.

Dentro de los variados tipos de frutos secos, los pistachos en especial han demostrado tener la capacidad de promover un perfil metabólico saludable, mejorar la sensibilidad a la insulina y RI, disminuir los niveles de GBP, y además de revertir las consecuencias

deletéreas del SM (201). Además, tienen un poder antioxidante más elevado que el resto de frutos secos ya que son una fuente rica de luteína,  $\beta$ -caroteno y  $\gamma$ -tocoferol, lo cual posiblemente contribuye en los procesos inflamatorios y estrés oxidativo. El consumo de pistachos está asociado a mejoras en los niveles de citoquinas inflamatorias como la IL-6, TNF y adiponectina (215), las cuales están asociadas al desarrollo de DMG (11). Como se ha visto anteriormente, se han observado niveles elevados de TNF- $\alpha$ , IL-6 y leptina y bajos de adiponectina en la DMG. Esto sugiere que esta patología cursa con incremento de actividad inflamatoria y disminución de la antiinflamatoria lo cual puede contribuir al defecto en la homeostasis de glucosa (216), y que, por otra parte, puede ser beneficiado con el consumo de alimentos antiinflamatorios, como por ejemplo, los pistachos.

En relación al control del peso, existen ensayos clínicos que sugieren que el consumo de frutos secos puede beneficiar la pérdida de peso, igual que el AOVE. Las evidencias apuntan a que posiblemente esto sea debido a que son saciantes, aumentan la termogénesis, y por qué se produce un aprovechamiento y absorción incompleta de la energía, aumentando su excreción fecal (199-201). Entre los frutos secos, parece ser que los pistachos son los que mayor valor saciante tienen ya que suprimen el apetito de forma más marcada (199).

#### **8.1.4. Dieta mediterránea y embarazo.**

Una intervención con DietMed, utilizando el AOVE y frutos secos como pilares imprescindibles, han mostrado beneficios en la prevención de enfermedades cardiovasculares y DM2 (188,214). Ciertos patrones dietéticos, opuestos a los que caracterizan a la DietMed, adoptados en el primer trimestre del embarazo han sido asociados al desarrollo de DMG (146). Por otro lado, cuando se analizó de forma retrospectiva la asociación de DietMed con la incidencia de DMG se encontraron resultados positivos (217).

Así mismo, la DietMed ha demostrado ser eficiente en evitar la progresión de la DMG hacia DM2 en el postparto (86). Sin embargo, hasta la fecha no hay estudios poblacionales, ni en mujeres en riesgo, evaluando el efecto de una intervención nutricional basada en una DietMed en la incidencia de DMG.

## **9. Situación actual.**

### **9.1. Criterios diagnósticos de la diabetes mellitus gestacional.**

Como ya se ha visto, la DMG supone un aumento del riesgo de la madre de desarrollar DM2, ECV y SM, por lo que no solo representa problemas a nivel personal, para la madre, sino que también a nivel epidemiológico. Debido a esto, y a que la prevalencia de la DMG está aumentando inequívocamente, es necesario que se aproveche la gestación y el postparto para implementar una prevención primaria de todas estas comorbilidades, a través de una correcta identificación de mujeres con DMG

En una era donde nos encontramos con unas tasas de entre el 24-62% DM2 de no diagnosticada y no tratada, es imprescindible aprovechar cualquier oportunidad para detectarla y tratarla a tiempo. La gestación debe de ser valorada como una oportunidad de oro de prevenir enfermedades metabólicas de este tipo en mujeres con DMG, siendo esto especialmente importante con el evidente aumento de la obesidad y DM2 existente en la actualidad.

La prevalencia de la DMG se ha visto aumentada tras la adopción de los IADPSGc, y así se ha reflejado también en nuestro área sanitaria. A pesar de este aumento de la prevalencia, la morbilidad y las complicaciones materno-fetales se vieron reducidas lo que, por lo tanto, indica que el empleo de estos criterios puede ser rentable.

Sin embargo, aún permanece en el aire si el aplicar los IADPSGc para el diagnóstico de la DMG es eficiente para el periodo postparto. No existen estudios que comparen la implicación de emplear los IADPSGc frente a los CyCc en la identificación de mujeres en riesgo de desarrollar DM2 y ECV en el postparto. Dilucidar esto resulta imperativo, sobre todo para intentar determinar si el empleo de los IADPSGc es eficaz o no.

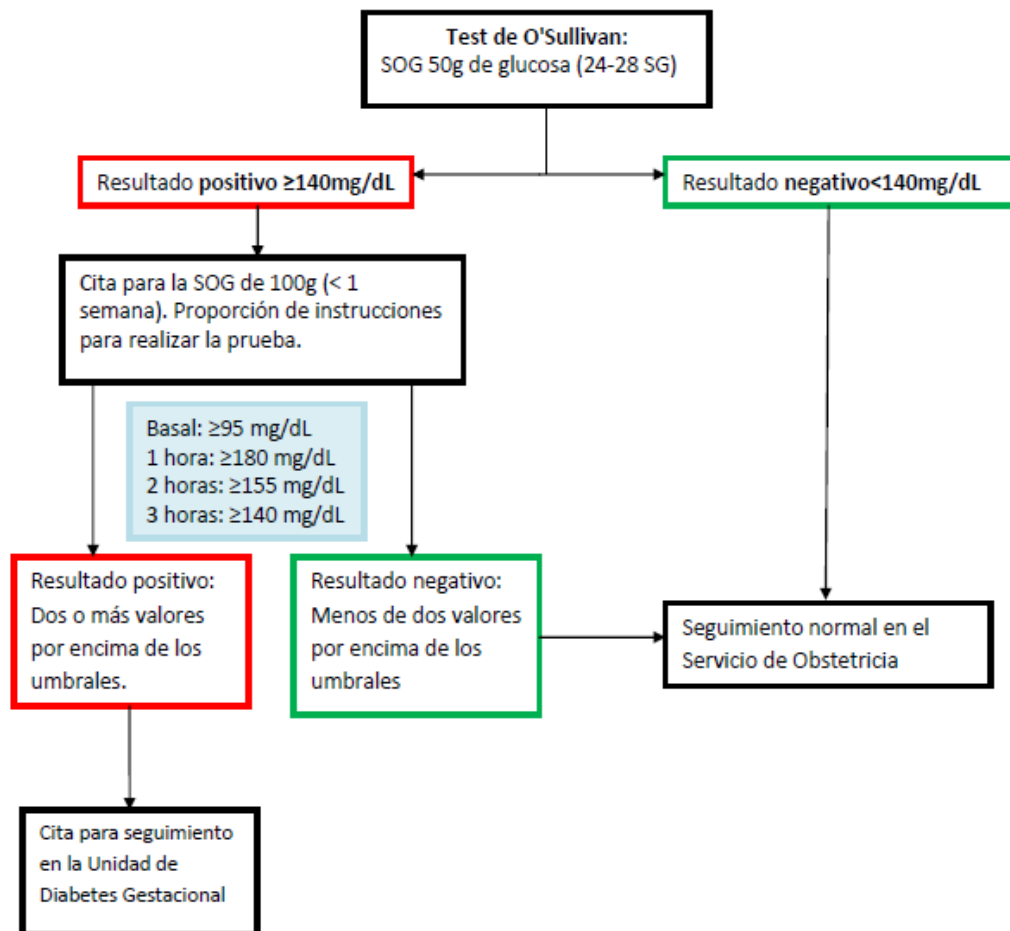
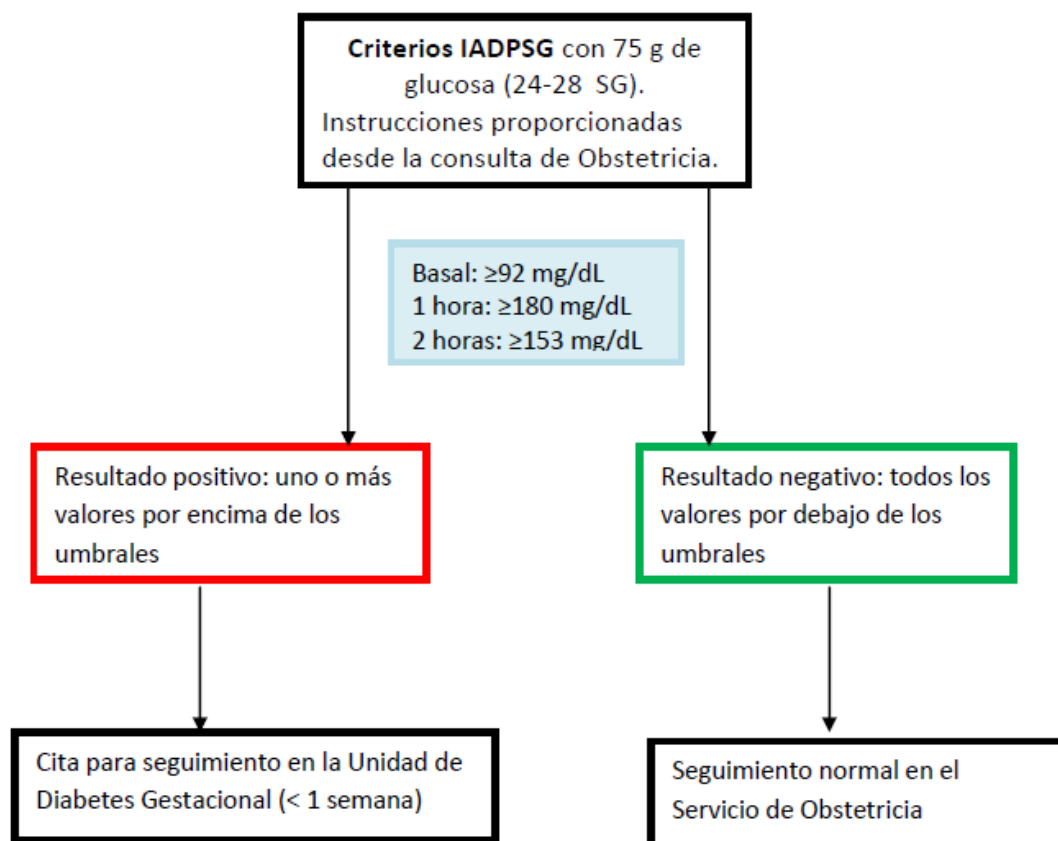
#### **9.1.1. Cribado de la diabetes mellitus gestacional.**

Las pacientes estudiadas en el HCSC, entre los períodos de Enero 2007 a Marzo 2012, fueron diagnosticadas con los CyCc. Desde Abril 2012 hasta Diciembre 2015, fueron diagnosticadas por los IADPSGc. En ambos casos, la SOG se realizaba entre la 24-28

SG. Para la realización de la prueba, la paciente era informada sobre cómo prepararse para ella, y recibía instrucciones dietéticas y de estilo de vida para los tres días anteriores. Sobre todo, se resaltaba el consumo no restrictivo de hidratos de carbono, teniendo que consumir al menos 150 g al día, y además realizar la actividad física habitual (ver Anexo I-A).

En el periodo anterior a Abril 2012, se empleaba el método de dos pasos, el Test de O' Sullivan. Este método consiste en un primer cribado que no requiere ayuno, donde se emplea una SOG con 50 gramos de glucosa, determinado la glucosa en sangre venosa a la hora. Cuando la determinación a la hora  $\geq 140$  mg/dL, se consideraba el test como positivo, y se realizaba una segunda SOG. En este caso, se realizaba una SOG de 100g de glucosa por la mañana y en ayunas en las 6-8 horas previas, y se realizaban cuatro extracciones de sangre: en ayunas, a la hora, a las 2 horas y a las 3 horas. El preparado de glucosa se debía tomar en menos de 10 minutos, y posteriormente deberían permanecer sentadas en el tiempo de duración de la prueba, como se indica en las instrucciones que se les da en el momento de la prueba (ver Anexo I-B). Los criterios diagnósticos utilizados fueron los de CyC (15). En este caso, los umbrales diagnósticos eran los siguientes, siguiendo las recomendaciones del Quinto IWCGD (3): glucemia basal  $\geq 95$  mg/dL;  $\geq 180$  mg/dL a la hora;  $\geq 155$  mg/dL a las dos horas;  $\geq 140$  mg/dL a las 3 horas. Cuando dos o más determinaciones superaban los umbrales establecidos, la paciente era diagnosticada con DMG y remitida a la Unidad de Diabetes Gestacional (*Figura 3*).

Desde Abril 2012 hasta la actualidad se emplea una prueba de un paso único, utilizando una SOG de 75 g de glucosa, midiendo la glucemia en ayunas, a la hora y a las dos horas. Se debía tomar en menos de 10 minutos, y posteriormente permanecer sentadas en el tiempo de duración de la prueba, como se indica en las instrucciones que se les da en el momento de la prueba (ver Anexo I-B). Los criterios empleados fueron los de IADPSG (20). El diagnóstico de DMG se establecía cuando uno de los tres valores superan los siguientes umbrales: glucemia basal  $\geq 92$  mg/dl, a la hora  $\geq 180$  mg/dl y a las dos horas  $\geq 153$  mg/dL (*Figura 4*).

**Figura 3.** Esquema del sistema de cribado y diagnóstico de diabetes gestacional con los CyCc.**Figura 4.** Esquema del sistema de cribado y diagnóstico de diabetes gestacional con los IADPSG.



### **9.1.2 Cribado de mujeres con diabetes mellitus gestacional en el postparto.**

Desde 2007, como parte del programa de cribado del HCSC, todas las mujeres que tuvieron DMG son recomendadas en atender una evaluación primera a las 12 semanas postparto. En esta evaluación, se toma una muestra de sangre y se analiza la HbA1c y la GBP, una metodología recientemente respaldada por la NICE(103).

## **9. 2. Obesidad y diabetes mellitus gestacional.**

La obesidad y la DMG están íntimamente relacionadas, y la evidencia indica que cuando ambas coexisten, las complicaciones perinatales son mayores que cuando existen de forma separada. A este efecto, merece la pena investigar qué efecto tiene que coexistan ambas patologías, y si la presencia de la DMG tratada puede tener algún efecto sobre las complicaciones derivadas de la obesidad.

### **9.2.1 Tratamiento de la diabetes mellitus gestacional.**

Una gestación que cursa acompañada de DMG es más susceptible de tener complicaciones, por lo que necesita de un seguimiento conjunto por parte del Departamento de Endocrino, Obstetricia y Unidad de Hipertensión. En el HSCS esto se hace de manera muy efectiva, facilitando la colaboración y comunicación fluida de distintos Departamentos entre sí.

Las gestantes remitidas a la Unidad de Diabetes Gestacional acuden a una primera visita para la evaluación del estilo de vida e incidir, en función de la valoración obtenida, sobre aquellos aspectos de los hábitos alimentarios y de actividad física que hay que mejorar. Para esta valoración se aplica un cuestionario semicuantitativo, descrito más adelante.

Durante la consulta de DMG se explica detalladamente el estilo de vida que han de seguir para conseguir los objetivos glucémicos establecidos. En principio se comienza con un tratamiento nutricional, que deberá ser complementado con insulina en el caso de no alcanzar los objetivos glucémicos.

El tratamiento nutricional se basó en las siguientes recomendaciones: consumo diario de aceite de oliva, de dos raciones de verduras y hortalizas, de tres raciones de frutas enteras, de al menos tres de lácteos desnatados, y de un puñado de frutos secos; consumir hidratos de carbono integrales y legumbres en lugar de los hidratos de carbono blancos, y patatas; y evitar o limitar la ingesta de carnes rojas y procesadas, hidratos de carbono refinados, bollería y galletas, bebidas azucaradas, incluyendo zumos naturales. Esto debería de acompañarse de la realización de actividad física regularmente, que incluía andar al menos 15 minutos diarios y subir 4 pisos de escaleras, 4 veces al día, más de 5 días a la semana.

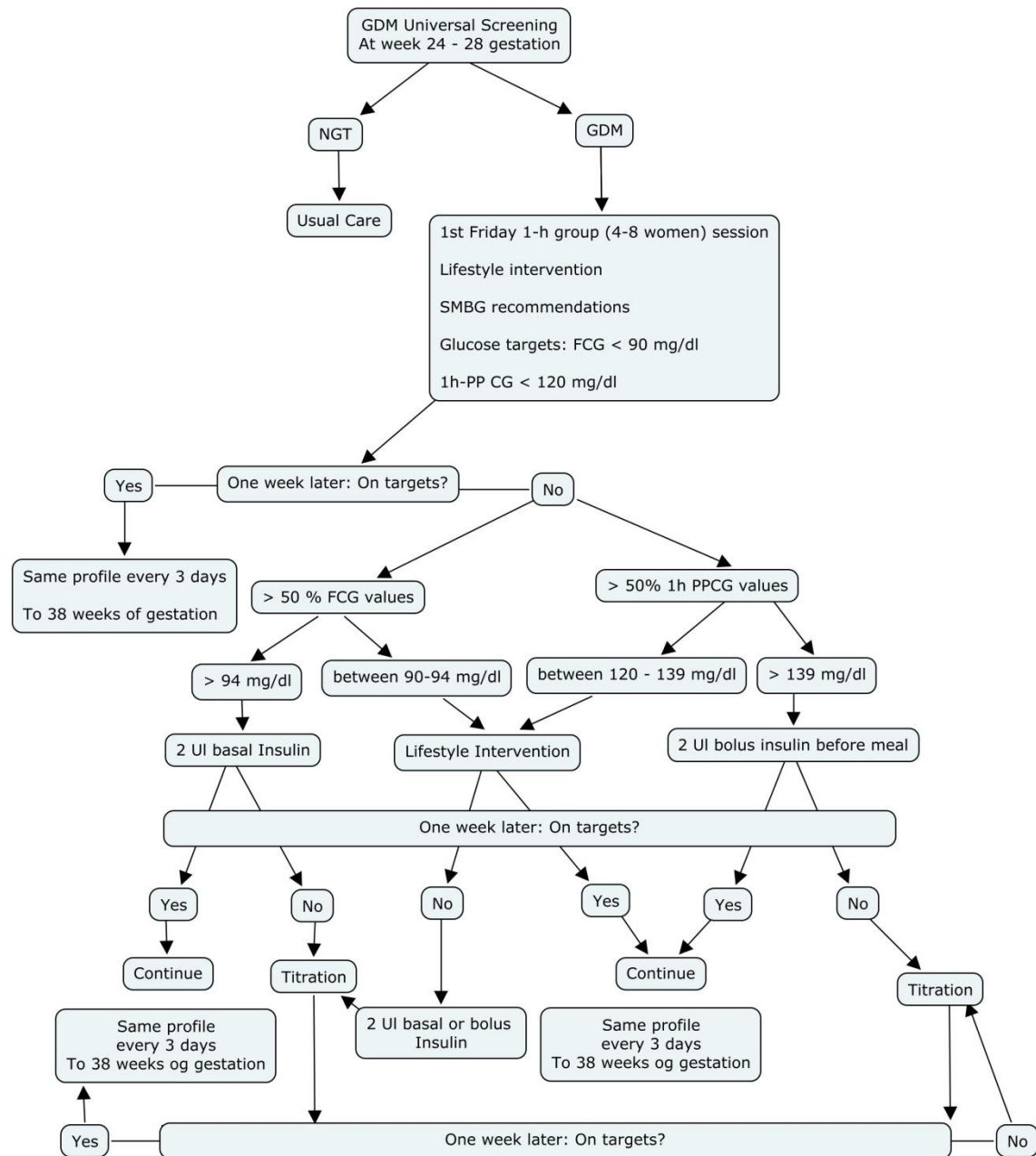
Las visitas programadas se encuentren entre las 4-5 durante la gestación. La primera sería tras el diagnóstico de DMG, entre las 24-28 SG; la segunda es a la semana de la primera visita; y las siguientes son cada cuatro semanas, aproximadamente 30-31, 34-35 y 38-39 SG. Esto no es estrictamente igual para todas las pacientes, ya que las pacientes que lo necesiten podrán acudir a demanda a la consulta.

Para monitorizar las glucemias, una enfermera educadora de diabetes instruye a las pacientes sobre cómo hacerlo. La paciente es proporcionada un glucómetro, tiras reactivas y un cuaderno de registro. Inicialmente, se recomienda que estas mujeres se hagan 6 perfiles de glucosa a lo largo del día durante una semana, para así hacer ajustes dietéticos pertinentes en las siguientes visitas. Las pacientes deberán tomarse la glucemia antes y después de cada comida principal. Los objetivos glucémicos son de  $<90$  mg/dL (5 mmol/L) en ayunas o preprandial y de  $<120$  mg/dL (7.2 mmol/L) 1 hora postprandial. Las pacientes deberán apuntar en un cuaderno de registros las 6 determinaciones diarias. En la siguiente consulta de DMG, aproximadamente una semana después, se valoran los registros glucémicos de la paciente y se consideran posibles cambios y mejoras en los hábitos alimentarios y de actividad física. Además, en las siguientes visitas se volvería a aplicar el cuestionario semicuantitativo, para valorar mejoras en los hábitos y/o proponer cambios para mejorar las glucemias, si así fuese el caso. El objetivo era alcanzar más de 8 puntos en la puntuación total.

Cuando el tratamiento nutricional no fue suficiente, es decir, cuando más del 50% de las glucemias basales o preprandiales  $\geq 95$  mg/dL o las postprandiales a la hora  $\geq 140$

mg/dL, se iniciaba la terapia con insulina. Cuando tres de cada cinco glucemias basales y preprandiales  $\geq 95$  mg/dL, se inicia insulina basal, y cuando tres de cada cinco glucemias postprandiales  $\geq 140$  mg/dL, se pauta insulina prandial (**Figura 5**).

**Figura 5.** Diagrama del protocolo del tratamiento de la DMG, publicado anteriormente como figura suplementaria (33).



En cada visita se evalúa el peso, la presión arterial, HbA1c y micro albuminuria. Se valoran los registros de glucemia anotados por la paciente, prestando especial atención a la presencia de episodios de hipoglucemia, cetosis, y valorando los requerimientos de

insulina y el tipo de insulina empleada. Para todas las mujeres, con tratamiento nutricional y/o con terapia insulínica, la frecuencia con la que se hacen los controles de glucemia capilar se reducirá cuando se alcancen los objetivos glucémicos.

Aparte de las citas programadas, la paciente tiene la opción de acudir a la educadora de diabetes sin cita previa cuando tenga dudas acerca del control de la DMG, bien sobre los perfiles de glucemia capilar si estuviesen fuera de los objetivos o bien sobre la nutrición o el tratamiento con insulina.

La relación entre el Departamento de Endocrino y el de Obstetricia es muy estrecha, ya que en las gestantes con DMG es tan importante el control de glucemia capilar, como del desarrollo fetal. Los datos de desarrollo ecográfico también aportan información sobre el control glucémico de la madre e, igual que con los controles de glucemia capilar, sirven para ajustar el tratamiento nutricional y farmacológico de la paciente, en función del percentil en el que se encuentren los parámetros, como la estimación del peso fetal y/o la circunferencia abdominal medidos en el tercer trimestre. Estas pacientes tienen un control ecográfico en la 32 SG. Si en este control se observa alguna alteración fetal, como por ejemplo malformaciones, macrosomía o crecimiento intrauterino retardado, las pacientes son citadas para controles adicionales cada 2-4 semanas hasta el parto.

En el caso de que se detecten alteraciones o complicaciones obstétricas en la consulta de DMG, como por ejemplo hipertensión inducida por el embarazo o preeclampsia, se deriva a la paciente a la consulta de obstetricia o a su servicio de urgencias, dependiendo de cómo de grave sea la complicación.

Además, en el caso de que la paciente ingrese en el departamento de obstetricia por alguna complicación como amenaza de aborto o parto pretérmino, pre-eclampsia, etc., se pone en conocimiento al Servicio de Endocrinología para poder atender a la paciente de forma conjunta.

Cuando la presión arterial presenta valores muy elevados, la gestante es derivada a la Unidad de Hipertensión, que está integrada en este servicio, dónde se le pauta un tratamiento.

### **9.3. Prevención de diabetes mellitus gestacional.**

Si bien es cierto que los IADPSGc han conllevado a un aumento de la prevalencia de la DMG, merece la pena buscar vías posibles para su prevención. Estudios previos realizados en nuestro área sanitaria han encontrado asociaciones entre determinados patrones alimentarios y la incidencia de DMG (128,146). También se han revisado los motivos por los cuales la DietMed puede potencialmente evitar el desarrollo de DMG y sus complicaciones, centrando la atención en la utilización de AOVE y frutos secos. Todo ello aporta información suficiente sobre que dieta puede, en principio, prevenir el desarrollo de esta enfermedad, y plantear implementar una intervención nutricional lo más precoz posible.



## II. Hipótesis Y

## Objetivos.





## **1. Justificación del estudio.**

La justificación de esta tesis doctoral es esclarecer la eficacia de utilizar los criterios de IADPSGc para diagnóstico de la DMG en la identificación de mujeres en riesgo en el periodo postparto; investigar las consecuencias del tratamiento de la DMG en mujeres con sobrepeso u obesidad sobre las complicaciones obstétricas y neonatales inducidas por este exceso de peso; y explorar posibles tipos de intervención para la prevención de DMG y mejora de la gestación en general.

En concreto, en esta tesis se evaluó la presencia de desórdenes glucémicos y RCV en mujeres que tuvieron DMG inidentificadas por los CyCc e IADPSGc; los beneficios del tratamiento de la DMG con DietMed sobre las complicaciones obstétricas y neonatales inducidas por el sobrepeso y obesidad; e investigar el impacto de la adherencia a una DietMed, reforzada con AOVE y frutos secos, sobre la incidencia de la DMG y las complicaciones obstétricas y neonatales.

Para ello se han realizado cuatro estudios prospectivos, llevados a cabo en distintos periodos de tiempo. Los dos primeros se realizaron entre 2007-2013, el tercero entre 2011-2013 y el último entre 2015-2016. La recogida de datos ha sido posible gracias a la colaboración del Laboratorio Central, Servicio de Obstetricia, Servicio de Endocrino y la Unidad de Diabetes Gestacional del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

## **2. Hipótesis de trabajo y objetivos de cada estudio.**

### **2.1. Estudio 1:**

**El impacto de cambiar al método de un paso para el diagnóstico de DMG sobre las tasas de asistencia al cribado postparto y la presencia de desórdenes glucémicos en mujeres que tuvieron DMG. El Estudio Gestacional San Carlos**

#### ***Hipótesis:***

La DMG aumenta el riesgo de las mujeres que la padecen a tener diabetes mellitus tipo 2 (DM2) a largo plazo, por lo que hay que realizar un cribado postparto. La evaluación postparto de las mujeres diagnosticadas con DMG por IADPSGc va a confirmar que realmente no son mujeres erróneamente diagnosticadas, identificando en ellas potenciales alteraciones del metabolismo glucémico en proporción similar a las diagnosticadas por CyCc.

#### ***Objetivo primario:***

Comparar las tasas de asistencia postparto y la presencia de desórdenes glucémicos, basadas en los valores de Hb1Ac y glucosa basal plasmática (GBP), entre las mujeres diagnosticadas con DMG por los criterios de Carpenter-Coustan (CyCc), y por los del International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSGc)

### **2.2. Estudio 2:**

**El síndrome de insulín-resistencia postparto en mujeres con DMG identificadas por los criterios de Carpenter y Coustan y de IADPSG.**

#### ***Hipótesis:***

La DMG aumenta el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV) a largo plazo, y resulta imperativo cribar a las mujeres en alto riesgo en el periodo postparto. Es desconocido el riesgo cardiovascular (RCV) de las mujeres que tuvieron DMG identificadas por los IADPSGc. A pesar de que se piensa que una proporción elevada de estas mujeres no están enfermas, el número de mujeres con RCV postparto va a ser parecido que en las identificadas por los CyCc.

***Objetivo primario:***

Determinar y comparar la presencia de síndrome de insulín resistencia (SIR) a las 12 semanas postparto en mujeres que tuvieron DMG, inidentificadas por los criterios de Carpenter y Coustan (CyCc), y por los del International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups IADPSG (IADPSGc), utilizando el SIR como predictor de RCV.

**2.3. Estudio 3:**

**El tratamiento de la DMG reduce las complicaciones obstétricas y neonatales inducidas por la obesidad: El Estudio Gestacional San Carlos.**

***Hipótesis:***

Cuando existe una DMG diagnosticada y tratada no se incrementa el riesgo de las complicaciones obstétricas y neonatales asociadas al sobrepeso y la obesidad.

***Objetivo primario:***

Determinar el riesgo de eventos adversos obstétricos y neonatales asociados al sobrepeso u obesidad, e identificar, dentro de este grupo, las diferencias potenciales entre las que tenían y no tenían DMG.

**2.4. Estudio 4:**

**La dieta mediterránea reduce la incidencia de Diabetes Mellitus Gestacional (DMG). Un estudio de intervención, controlado aleatorizado: El Estudio Gestacional San Carlos de Prevención.**

***Hipótesis:***

La intervención precoz basada en lograr una adherencia a la dieta mediterránea (DietMed) en mujeres gestantes podría prevenir la diabetes mellitus gestacional (DMG).

***Objetivo primario:***

Comparar el efecto de una dieta estándar con el de una DietMed suplementada con aceite de oliva virgen extra (AOVE) y pistachos sobre la incidencia de DMG a las 24-28 semanas de gestación (SG), en mujeres gestantes con una glucosa basal plasmática (GBP) normal ( $<92\text{mg/dL}$ ) en la primera visita gestacional (8-12 SG)

***Objetivo secundario:***

Evaluar el efecto de una intervención dietética sobre el porcentaje de mujeres con DMG que necesitaron tratamiento con insulina; ganancia de peso gestacional (GPg); hipertensión inducida por el embarazo; cesáreas; partos prematuros; neonatos pequeños ( $<2.500\text{g}$ ) para la edad gestacional y grandes ( $>4.000\text{g}$ ) para la edad gestacional (PEG y GEG, respectivamente); y admisión de neonatos a la unidad de cuidados intensivos (UCI).



III. Material Y

Métodos.



Los cuatro subestudios presentados como parte de la presente tesis doctoral han sido diseñados y llevados a cabo en el Departamento de Endocrino del Hospital Universitario Clínico San Carlos (HCSC). Para ello se ha contado, además, con una colaboración muy estrecha por parte del Departamento de Análisis Clínicos y de Obstetricia. El periodo de reclutamiento para los cuatro subestudios fue entre 2007-2013, 2011-2013 y 2015-2016.

Todas las pacientes recibieron información detallada del estudio en el momento de inclusión, y se obtuvo de forma escrita un consentimiento informado de todas ellas.

Todos los proyectos de investigación fueron presentados y aprobados por el Comité Ético de del HCSC y siguiendo las normas de la Declaración de Helsinki.

### **1. Población de estudio.**

Desde 2002 y hasta la actualidad, se ha estado llevando a cabo en el Laboratorio Central del HCSC, de forma centralizada y universal, un cribado prenatal para detectar el riesgo fetal en la 11-12 SG, un cribado de DMG en la 24-28 SG, y un cribado a las 12 semanas postparto de las mujeres que fueron diagnosticadas con DMG durante la gestación.

Las gestantes que acuden a la ecografía del primer trimestre, entre la 12-14 SG, son directamente remitidas al cribado prenatal, dónde se evalúa el riesgo fetal de tener alteraciones cromosómicas. En el caso de no tener ninguna alteración, continúan un seguimiento normal por parte del Departamento de Obstetricia. En caso contrario, son remitidas para estudio más detallado en la consulta de genética.

Todas las gestantes del HCSC, sin diagnóstico de DMG antes del segundo trimestre de gestación, son remitidas desde la consulta de Obstetricia al Laboratorio Central para realizarse del cribado de DMG, entre la 24-28 SG. Los criterios diagnósticos empleados para este cribado han cambiado recientemente, por lo que las pacientes incluidas en los diferentes subestudios están diagnosticadas por métodos y criterios diferentes, según el periodo de tiempo. Hasta Marzo de 2012, se empleaba el Test de O' Sullivan, utilizando los CyCc para el diagnóstico. Desde Abril de 2012 hasta la



actualidad, se implementaron los nuevos IADPSGc y se realizaba una SOG de un paso empleando 75g de glucosa. Justamente a raíz del cambio de los nuevos criterios diagnósticos para la DMG, se originaron todos los estudios San Carlos.

Las mujeres que tuvieron un resultado negativo en el cribado de DMG llevaron un seguimiento normal a lo largo del resto de la gestación. Aquellas con un diagnóstico positivo fueron remitidas, en la misma semana del diagnóstico, y directamente desde el Laboratorio Central a la Unidad de Diabetes Gestacional del Servicio de Endocrinología y Nutrición del HCSC para seguimiento y tratamiento. Esta Unidad fue establecida en el año 2004, con el fin de proporcionar una atención más especializada y completa para la mujer diagnosticada con DMG.

Las pacientes remitidas a esta Unidad acuden a la consulta monográfica de DMG, donde reciben información sobre cómo controlarla y tratarla. Los profesionales sanitarios que participan en esta consulta son una enfermera educadora de diabetes, una dietista-nutricionista y un médico endocrinólogo. Además, las pacientes se incluyeron en un protocolo de estudio y seguimiento interdisciplinar entre los servicios de Endocrinología y Nutrición y de Obstetricia.

El seguimiento de estas pacientes en la Unidad de Diabetes Gestacional se hace a lo largo de toda la gestación y en el periodo postparto con una duración de tres años.

## **2. Recogida de datos.**

### **2.1. Historia clínica.**

Los datos de la anamnesis (datos demográficos, antecedentes familiares, personales y obstétricos) se recogieron en distintos momentos, según los diferentes estudios. Estos datos se recogieron por medio del empleo de un cuestionario, que fue suministrado a la paciente por el personal de enfermería y por el de nutrición. En el estudio 1 y 2 se recogieron en el periodo postparto, cuando atendieron el cribado; en el estudio 3 se recogieron en el momento del cribado de DMG y a partir de informes médicos; y en el estudio 4 se recogieron en el momento del cribado prenatal, a lo largo de la gestación y

a partir de informes médicos. A continuación, se presenta una lista de datos recogidos en los distintos subestudios:

***Datos demográficos.***

Edad, nacionalidad, etnia, nivel de estudios, situación laboral.

***Antecedentes familiares.***

Obesidad, DM2, HTA, Colesterol y triglicéridos altos o SM.

***Antecedentes personales.***

Obesidad, prediabetes, HTA, Colesterol y triglicéridos altos, enfermedad tiroidea, otras enfermedades, hábito tabáquico.

***Antecedentes obstétricos.***

Número de embarazos previos, abortos, tipo de parto (eutócico, instrumental, cesárea), diabetes gestacional en embarazos anteriores, hipertensión gestacional o preeclampsia.

***Datos antropométricos y de presión arterial.***

Peso (kg), talla (cm) e IMC ( $\text{kg/m}^2$ ) pg., gestacional y p., el registro del cambio de peso a lo largo de la gestación, y el PC. El Ppg. fue auto referido. El resto de medidas de peso fueron tomadas en cada visita con ropa ligera y sin zapatos. El IMC se calculó como  $\text{peso (kg)}/\text{talla (m)}^2$ . La GPg y ganancia de peso postgestacional (GPp.) fueron calculadas como  $\text{peso actual} - \text{Ppg}$ .

Se tomó la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD), y se registro la presencia de hipertensión arterial o preeclampsia. La tensión arterial fue tomada una vez haya estado la gestante en reposo durante 10 minutos, y con un brazalete adecuado.

***Datos bioquímicos.***

Una muestra de sangre y orina se obtuvo entre las 08.00 y las 09.00 de la mañana, después de un ayuno de 8-9 horas.

Se analizaron HbA1c, insulina, TSH, Apo A1 y B, PCR, Glucosa, Colesterol total, HDL y LDL colesterol, Triglicéridos, Albumina, creatinina, Hidroxitirosol,  $\gamma$ -tocoferol.

***Fármacos y suplementos vitamínicos.***

Tratamiento farmacológico y consumo de complejos vitamínicos antes, durante y después del embarazo. Consumo de sal yodada en cada visita.

***Historia obstétrica actual.***

Hábito tabáquico, diagnóstico de DMG, y la SG cuando se diagnosticó; tipo de tratamiento para la DMG, si fue con dieta y/o con insulina (basal, bolo o bolo/basal); otros diagnósticos realizados en la gestación en curso.

La hipertensión inducida por el embarazo se define como  $\geq 140$  mmHg PAs/90 mmHg PAd después de la 20 SG; la preeclampsia como  $\geq 140$  mmHg PAs/90 mmHg PAd con proteinuria  $\geq 300$  mg en orina de 24 horas, después de la 20 SG; la albuminuria como proteinuria  $\geq 300$  mg en 24 horas con PAs  $< 140$  mm Hg y PAd  $< 90$  mm Hg); y la infección de tracto urinario (ITU) como número de eventos que requirieron tratamiento antibiótico.

***Datos sobre el desarrollo fetal, el parto y recién nacido.***

La información sobre el desarrollo fetal, parto y el recién nacido se obtuvo a partir de informes médicos y de información proporcionada por la madre en el momento de la entrevista postparto.

- *Datos del desarrollo fetal en el segundo y tercer trimestre (según datos ecográficos):*

Edad gestacional, diámetro biparietal, circunferencia abdominal, longitud del fémur, crecimiento normal intrauterino.

- *Datos del parto:*

Semana de gestación (SG), características del parto (eutócico, instrumental, cesárea), tipo de cesárea (electiva o de emergencia), motivo de la cesárea urgente (desproporción pélvico-cefálica, no progreso fetal, sufrimiento fetal intrauterino, otras), incidencias obstétricas (distocia del hombro...).

• *Datos del recién nacido:*

Prematuridad, peso al nacer (<percentil 10 o >percentil 90, PEG o GEG), test de Apgar al minuto de nacer y a los 5 minutos, pH cordón, hipoglucemia neonatal, distrés respiratorio, hiperbilirrubinemia, admisión a UCI de neonatos.

Se define: recién nacido prematuro como aquel <37 SG; PEG <2.500g; GEG >4.000 g; hipoglucemia neonatal <30mg/dL en las primeras 24 horas de vida; e hiperbilirrubinemia >220 µmol/L o ictericia en las primeras 24 horas de vida.

## **2.2. Evaluación del estilo de vida: hábitos alimentarios y actividad física.**

Se empleó un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos y de actividad física (ver Anexo I-C). Este cuestionario, utilizado previamente (86, 146), se diseñó a partir de asociaciones disponibles entre hábitos de estilo de vida determinados y prevención de DM2, de las recomendaciones nutricionales de la ADA adaptadas a la población española, tras los resultados obtenidos en el *Diabetes Nutrition and Complications Trial* (DNCT), como ha sido publicado previamente (218).

Este cuestionario recoge 18 ítems: 3 sobre actividad física, y 15 sobre frecuencia de consumo de alimentos. Tres de las preguntas relacionadas con la actividad física estaban relacionadas con actividades del día a día (andar, cargar peso y subir escaleras) y otras tres relacionadas con la realización de deporte.

A los datos obtenidos se les daba una puntuación (score) A, B o C, asociado a prevención o riesgo de DM2. En este sentido, "A" sería lo ideal (valor +1), asociado a prevención de DM2; "B" intermedio (valor 0); y "C" lo menos ideal (valor -1), asociado a riesgo de desarrollar DM2.

Tras la aplicación de este cuestionario, se obtuvieron una serie de patrones de alimentación y actividad física:

**Escore de actividad física** (*Physical activity score*): Andar al menos una hora >5 días por semana; subir al menos 4 pisos de escaleras, 4 veces al día, >5 días por semana. 3 cuestiones, puntuación entre -3 y 3. Objetivo >1.

**Escore nutricional** (*Nutrition score*): 12 cuestiones, puntuación entre -12 y 12. Objetivo >5.

**Escore de estilo de vida** (*Lifestyle score*): 15 cuestiones, puntuación entre -15 y 15. Objetivo >12.

**Escore de DietMed/consumo de grasa saludable** (*MedScore*): 7 cuestiones, puntuación entre -7 y 7. Objetivo >4.

La puntuación mínima a alcanzar en cada uno de los patrones era  $\geq 0$ .

### 3. Métodos de medición de datos bioquímicos.

La extracción de muestras de sangre se realizó mediante venopunción con un sistema de vacío *Vacutainer* (*Becton Dickinson*®).

Las muestras se procesaban de dos maneras diferentes. Para la bioquímica general las muestras se procesaron inmediatamente. Por otro lado, se procesaron en el Laboratorio de Endocrino, de manera específica, centrifugando el suero y el plasma durante 10 minutos en una centrífuga refrigerada, para separar alícuotas (1 suero, 2 de plasma, ADN y mRNAs) que se congelaron a  $-80^{\circ}\text{C}$  para un análisis posterior.

La calidad de los métodos es evaluada mediante el Programa de Garantía Externa de la Calidad de la SEQC (Sociedad Española de Química Clínica) de periodicidad mensual.

A continuación, se indican los aparatos, parámetros analizados en ellos y metodología empleada:

#### 3.1. *HbA1c*.

**Analizador:** *Tosoh G8® (Tosoh Co, Tokyo, Japan).*

**Determinación:** en sangre total recogida con EDTA 3K. La HbA1c estandarizada por IFCC se determinó mediante cromatografía líquida (HPLC) de intercambio iónico en gradiente.

Dependiendo de la carga iónica de la molécula y en relación a un gradiente de incremento de fuerza iónica que pasa a través de una columna no porosa de intercambio catiónico, se separan los diferentes componentes de la hemoglobina: A1a, A1b, F, I-A1c (fracción lábil), s-A1c (fracción estable) y Ao. Las diferentes fracciones eluidas pasan al detector UV-Vis que mide la absorción de la muestra a 2 longitudes de onda 415 nm y 500 nm. El coeficiente de variación interensayo fue de 0.7% y 1.2% para valores de HbA1c de 38.8 mmol/mol (5.7%) y 87.98 mmol/mol (10.2%), respectivamente.

### 3.2. *Insulina.*

**Analizador:** *Inmmulite 2000 Xpi (Siemens, Healthcare Diagnostics, Munich)*

**Determinación:** en suero mediante un inmunoensayo quimioluminiscente inmunométrico tipo sándwich en fase sólida. El método utiliza un anticuerpo monoclonal murino anti-insulina fijado en la fase sólida y un anticuerpo policlonal de oveja antiinsulina conjugado con fosfatasa alcalina. El rango analítico del ensayo es de 2 – 300 µIU/mL.

El HOMA-insulin resistance (HOMA-IR) se calculó con la siguiente fórmula: glucosa (mmol/L) x insulina (mcUI/ml)/22.7

### 3.3. *TSH y T4L:*

**Analizador:** *Acces DXI 800 (Beckman Coulter)*

- **TSH**

**Determinación:** Inmunoensayo quimioluminiscente tipo Sándwich de partículas paramagnéticas. La IU/mL y el rango analítico  $\mu$  sensibilidad funcional del ensayo son inferior a 0,01 IU/mL hasta 100

- **T4 L**

**Determinación:** Inmunoensayo quimioluminiscente competitivo en 2 pasos de partículas paramagnéticas. La sensibilidad analítica del ensayo es 1,5 pg/mL y el rango analítico hasta 60 pg/mL. Los valores de referencia utilizados en nuestro laboratorio para adultos no gestantes son de 5,8 – 16,4 pg/mL.

### 3.4. *Apo A1, B, PCR.*

**Analizador:** *Dimension Vista® (Siemens Diagnostics)*

**Determinación:** mediante inmunonefelometría

### 3.5. *Glucosa, Colesterol total, Triglicéridos, HDL-colesterol, Albumina, Creatinina, PCR.*

**Analizador:** *AU 5800® (Beckman Coulter):*

- **Glucosa:**

**Determinación:** En suero, con el método de Glucosa Hexoquinasa.

- **Colesterol total:**

**Determinación:** En suero, con el método enzimático colorimétrico CHOD-PAP.

- **Triglicéridos:**

**Determinación:** En suero, con el método enzimático colorimétrico GPO-PAP.

- **HDL-Colesterol:**

**Determinación:** En suero, con el método de Inmunoinhibición enzimática.

- **Albúmina:**

**Determinación:** En suero, con el método colorimétrico, verde de bromocresol.

- **Creatinina:**

**Determinación:** En suero, con el método Jaffé cinético.

### 3.6. *Hidroxitirosol*

**Analizador:** *Single Quadrupole LC-MS 2020 system (Shimadzu Corporation, Kyoto Japan).*

**Determinación:** En orina. Se realizó por cromatografía líquida con espectrometría de masas sistema HPLC-MS. Las muestras fueron centrifugadas 5 minutos a 1500rpm, 900 ul del sobrenadante fue acidificado a  $\text{pH} \leq 1$  con CLH 6N y se hidrolizaron 30 minutos a 100°C. Se ajustó el pH a 8-8,5 con NaOH 1M. Las muestras se saturaron con 200mg de ClNa y se extrajeron con 300 ul de diethyl-ether. Dos ul de muestra se inyectó en el sistema HPLC-MS.

### 3.7. *γ-tocoferol*

**Analizador:** *Agilent 5973N system (Agilent, Santa Clara, CA).*

**Determinación:** En suero. Se realizó por cromatografía de gas con espectrometría de masas sistema CG-MS(219).

## 4. Pacientes y procedimientos de los cuatro estudios.

### 4.1. ESTUDIO 1.

#### 4.1.1. Tipo de estudio.

Prospectivo observacional.

#### 4.1.2. Participantes.



Las mujeres incluidas en este estudio son las que fueron diagnosticadas con DMG entre el 2007 y 2013, y que atendieron la evaluación de las 12 semanas postparto.

Desde Enero 2007 hasta Marzo 2012, 915 mujeres fueron diagnosticadas con DMG por los CyCc, de las cuales 791 (86.5%) atendieron la evaluación postparto. Desde Abril 2012 hasta Diciembre 2013, 705 mujeres fueron diagnosticadas con DMG por los IADPSGc, de las cuales 570 (81%) asistieron a la evaluación postparto.

#### **4.1.3. Variables estudiadas.**

##### **A. Variables recogidas.**

Las variables descritas en el punto 2 se recogieron en la consulta postparto.

##### **B. Variables analizadas.**

- Se analizaron los datos demográficos y bioquímicos de las pacientes y los datos sobre hábitos de alimentación y actividad física.
- Se analizó la presencia de desorden glucémico postgestacional (DGp) para identificar a las mujeres en riesgo de desarrollar DM2. El DGp se define como  $HbA1C \geq 5.7\%$  o  $GBP \geq 100\text{mg/dL}$  ( $5.6\text{mmol/l}$ ), lo cual recoge casos de prediabetes y diabetes. Los valores por debajo de estos se consideran como no desorden glucémico postgestacional (NDGp).

## **4.2. ESTUDIO 2.**

### **4.2.1. Tipo de estudio.**

Prospectivo observacional.

### **4.2.2. Participantes.**

Las mismas a las referidas en el Estudio 1.

### 4.2.3. Variables estudiadas.

#### A. Variables recogidas

Las variables descritas en el punto 2 se recogieron en la consulta postparto.

#### B. Variables analizadas.

- Se analizaron los datos demográficos y bioquímicos de las pacientes y los datos sobre hábitos de alimentación y actividad física.
- La presencia del Síndrome de Insulin Resistencia (SIR), que se empleó para la identificación de mujeres en RCV. Se define como  $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ,  $HOMA-IR \geq 3.8$  y  $PC \geq 89.5 \text{ cm}$ . Los puntos de corte de HOMA-IR y PC empleados son diferentes según las distintas poblaciones de estudio. Para la población española, tener un  $HOMA-IR \geq 3.8$  corresponde a tener RI (220) y que un  $PC \geq 89.5$  en mujeres se considera obesidad abdominal(221).
- Se analizaron los datos demográficos de las pacientes, los datos sobre hábitos de alimentación y actividad física, y los datos de la evolución de la gestación, del parto y del recién nacido.

## 4.3. ESTUDIO 3.

### 4.3.1. Tipo de estudio.

Prospectivo observacional.

### 4.3.2. Participantes.

En este estudio se incluyeron un total de 3312 gestantes que, entre Abril 2011 y Marzo 2013, estaban recibiendo asistencia médica en el HCSC, y que fueron cribadas para DMG a las 24-28 SG utilizando una SOG. Para el diagnóstico de DMG se emplearon

los CyCc entre Abril 2011- Marzo 2012 y los de IADPSGc entre Abril 2012 y Marzo 2013. Todas las pacientes diagnosticadas con DMG fueron combinadas en un mismo grupo.

La muestra tenía una edad media de 31.6 años y un IMC medio de 25.8 kg/m<sup>2</sup> en el momento del cribado de DMG. La media de IMCpg., calculado en base a al Ppg. auto referido por las participantes, fue de 23 kg/m<sup>2</sup>. Las gestantes fueron categorizadas en tres grupos distintos, según IMC: mujeres con normopeso (NPm) <25 kg/m<sup>2</sup>, (2398/72.4%), mujeres con sobrepeso (SPm) 25–29.9 kg/m<sup>2</sup> (649/19.6%) y mujeres obesas (OBm) ≥30 kg/m<sup>2</sup>, (265/8%). En algunos casos, se agruparon SPm y OBm en un mismo grupo (≥25kg/m<sup>2</sup>) considerado como mujeres con peso excesivo (PEm), por problemas del tamaño muestral.

#### **4.3.3. Variables estudiadas.**

##### **A. Variables recogidas.**

Las variables descritas en el punto 2 se recogieron en el momento del cribado de DMG y a partir de informes médicos postparto.

##### **B. Variables analizadas.**

- Se analizaron los datos demográficos y bioquímicos de las pacientes, los datos de la evolución de la gestación, del desarrollo fetal ecográfico, del parto, del recién nacido, y los datos sobre hábitos de alimentación y actividad física.

#### **4.3.4. Seguimiento de las participantes.**

La mujeres diagnosticadas con DMG fueron referidas a la Unidad de Diabetes Gestacional del HCSC, dónde recibieron un seguimiento y tratamiento refiriendo anteriormente. A pesar de que el tratamiento de la DMG no tiene por objetivo perder peso, sí que es posible que se produzca una pérdida de peso de forma indirecta.

Las mujeres sin diagnóstico de DMG tuvieron un seguimiento estándar en la Unidad de Obstetricia.

Para todas las mujeres gestantes los objetivos de GPg dependían de su IMCpg. Las recomendaciones fueron las siguientes: NPM 11.5–16 kg (0.42 kg/por semana), SBm 7–11.5 kg (0.28 kg/por semana) y OBm 5–9 kg (0.22 kg/por semana)

#### **4.4. ESTUDIO 4.**

##### **4.4.1. Tipo de estudio.**

Unicéntrico, prospectivo, de intervención, aleatorizado, controlado y con dos grupos paralelos.

##### **4.4.2. Sujetos.**

Entre Enero de 2015 y Diciembre de 2015, un total de 2418 mujeres gestantes que atendieron su primera visita gestacional a las 8-12 SG (Visita 0) con una GBP < 92mg/dL fueron evaluadas para ser incluidas en el estudio. Las que cumplían criterios fueron invitadas a participar en el estudio en la ecografía del primer trimestre, entre 12-14 SG (Visita 1).

- Criterios de inclusión:  $\geq 18$  años de edad, primíparas, aceptar participar en el estudio y firma del consentimiento informado.
- Criterios de exclusión: intolerancia a frutos secos o AOVE, cualquier condición médica o tratamiento farmacológico que pudiese interferir con el efecto de la intervención y/o seguimiento durante la participación en el estudio.

##### **4.4.3. Tamaño muestral.**

Para la estimación del tamaño muestral, el objetivo primario fue la incidencia de DMG en las 24-28 SG. Asumiendo un descenso medio de GBP de -0.38 mmol/L tras adherencia a DietMed durante 3 meses (214), estimamos que se necesitarían 315

mujeres por grupo para suministrar una potencia estadística del 80%, para detectar una reducción del riesgo relativo en al menos 30% entre los grupos (5% de significado), con una incidencia proyectada de DMG en el GC del 35% (33). Teniendo en cuenta rechazo a la participación y posibles pérdidas durante el seguimiento, se incluyeron 1000 mujeres sucesivas que acudieron a su ecografía del primer trimestre a las 12-14 SG, para garantizar una duración mínima de la intervención nutricional de 12 semanas.

#### **4.4.4. Participantes.**

De las 1501 mujeres elegibles que atendieron la ecografía del primer trimestre, 1000 aceptaron participar y firmaron el consentimiento informado. Fueron asignadas de forma aleatoria al grupo de intervención (GI, n=500) o grupo control (CG, n=500).

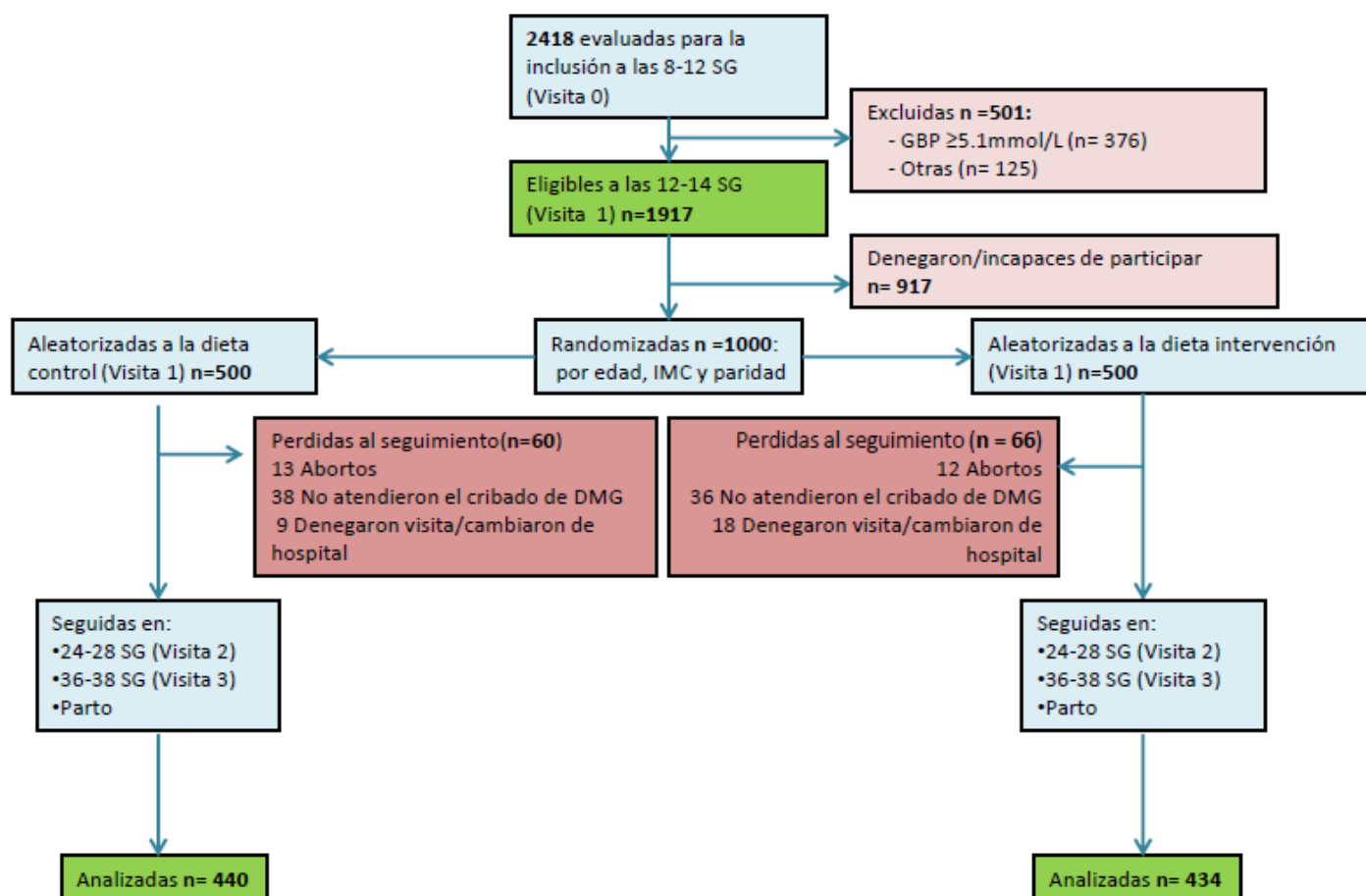
Para la aleatorización y secuencia de asignación se construyó una matriz de aleatorización por bloques de permutación, estratificadas por edad, IMC, paridad y etnia, y asignadas a cada grupo con él un cociente de aleatorización (1:1) en bloques de 4-6.

Un total de 126 mujeres se perdieron al seguimiento antes de la 24-28 SG, 60 pertenecientes al GC y 66 al de GI. Por lo tanto, en total se analizaron 874 mujeres, 440 del GC y 434 del GI fueron seguidas hasta que recibieron el alta postparto y analizadas (*Figura 6*).

#### **4.4.5. Dieta control e intervención**

Tanto el GI como el GC recibieron las mismas recomendaciones de DietMed básicas:  $\geq$ dos raciones/día de verduras;  $\geq$ tres raciones/día de fruta (evitando los zumos artificiales y naturales); tres raciones/día de lácteos desnatados; consumo diario de hidratos de carbono, preferiblemente en forma de cereales integrales (arroz, pasta, pan); dos a tres raciones/semana de legumbres; consumo moderado-alto de pescado; consumo bajo de carnes rojas y procesadas; y evitar cereales y harinas refinadas, pan de molde, bollería y galletas, bebidas azucaradas y edulcoradas, incluyendo zumos naturales, comida rápida y alimentos precocinados. También fueron se les recomendó andar  $\geq$ 30 minutos/día.

Figura 6. Diagrama de Flujo.



Las participantes asignadas al GI recibieron consejos sobre el estilo de vida de la mano de una dietista-nutricionista en una sesión grupal de 1 hora. Las participantes de este grupo podían asistir a esta sesión el día que mejor les conviniese, siempre y cuando no superasen las 14 SG. La recomendación clave del GI era la de consumir de forma diaria al menos 40 mL de AOVE y un puñado (25-30g) de frutos secos. Para asegurar un consumo del mínimo recomendado, cada participante recibió de forma gratuita 1L de AOVE y 150 g de pistachos semanales. De forma simultánea, las participantes podían consumir otros tipos de frutos secos, preferiblemente en forma de nueces y/o almendras. Durante la sesión de educación nutricional también se les instruyó en las numerosas formas de incorporar tanto el AOVE como los frutos secos en la vida cotidiana, y se les aconsejó incluir a toda la familia en sus cambios dietéticos.

Se les insistió en seguir estas recomendaciones durante al menos 12 semanas antes de acudir a la prueba del cribado de DMG, siempre y cuando eso no supusiera hacerse esta

prueba más tarde de la 28 SG. Además, en el momento del cribado de DMG, se les proporcionó una cantidad adicional de AOVE y pistachos para asegurar una adherencia a la intervención durante el resto del embarazo.

Las participantes del GC recibieron recomendaciones dietéticas por parte de las matronas asignadas, dónde el consejo principal era el de reducir el consumo de grasas, incluyendo el AOVE y los frutos secos.

#### **4.4.5. Visitas.**

A todas las participantes se les hizo un seguimiento en la Visita 1, en el momento del cribado en 24-28 SG (Visita 2), en la evaluación del tercer trimestre entre 36-38 SG (Visita 3) y en el momento del parto. Las mujeres de ambos grupos recibieron consejo nutricional en cada una de sus visitas. Las recomendaciones dietéticas se individualizaron en función de la ganancia de peso, según el Ppg. El contenido calórico de la dieta recomendada fue similar para ambos grupos.

Este estudio fue un estudio de simple ciego. La asignación de las participantes al GI o GC permaneció desconocido a los ojos de los profesionales sanitarios implicados en el estudio, exceptuando a las dietistas-nutricionistas.

#### **4.4.6. Diagnóstico de diabetes mellitus gestacional.**

El cribado de DMG se hizo entre las 24-28 SG con una SOG de 75 g de glucosa con determinaciones en ayunas, a la hora y a las dos horas, utilizando los IADPSGc para el diagnóstico.

Las participantes diagnosticadas con DMG siguieron el protocolo de atención en la Unidad de Diabetes Gestacional del HCSC, como se especificó anteriormente.

#### **4.4.7. Variables estudiadas.**

##### **A. Variables recogidas.**

- Las variables descritas en el punto 2 se recogieron por primera vez en el momento del cribado prenatal (Visita 1), y continuó en Visita 2 y 3. Los datos también se recogieron a partir de informes médicos, en concreto los referentes a la historia obstétrica actual, al desarrollo fetal ecográfico, del parto y del recién nacido.
- En relación a los datos bioquímicos, para cada una de las visitas se programó una analítica. Las extracciones de sangre conllevaron a la extracción de un total de tres tubos, uno de suero y dos de plasma para posterior análisis.
- En cuanto al registro de información sobre el estilo de vida, además de emplear el cuestionario descrito en el punto 2.2, se aplicó el "*14-point Mediterranean Diet Adherence Screener*" (MEDAS) (222). El MEDAS es un cuestionario que se emplea en el estudio PREDIMED para valorar de forma rápida la adherencia de los participantes a la DietMed. Se trata de un cuestionario de 14 ítems, donde el cumplimiento de cada ítem concede 1 punto, considerando un escore ideal alcanzar  $\geq 10$  puntos. Para valorar la adherencia de las gestantes a la DietMed empleamos este cuestionario (ver Anexo I-D), a partir del cual se obtiene el escore "*MEDAS-derived PREDIMED Score*".

#### **B. Variables analizadas.**

- Se analizaron los datos demográficos y bioquímicos de las pacientes, los datos de la evolución de la gestación, del parto, del recién nacido, y los datos sobre hábitos de alimentación y actividad física.
- Para valorar de forma objetiva la adherencia a la intervención proporcionada se midieron dos biomarcadores: los niveles de hidroxitirosol en orina para valorar el consumo de AOVE y los niveles de  $\gamma$ -tocoferol en plasma para valorar el consumo de pistachos. Estos biomarcadores se midieron en la Visita 1 y 2 en 100 mujeres del GC y del GI seleccionadas aleatoriamente.



## 5. Análisis estadístico de los cuatro estudios.

Se empleó el programa SPSS versión 15.0 para Windows en los cuatro subestudios. Los valores  $p < 0.05$  se consideraron significativos.

Las variables continuas se expresaron como medias  $\pm$  desviación estándar, y variables categóricas como números y porcentajes.

### 5.1. ESTUDIO 1.

Para establecer diferencias significativas entre ambos grupos (CyCc e IADPSGc), y entre la presencia de DGp o NDGp, se emplearon los estudios estadísticos t de Student y Chi cuadrado. El test t de Student se utilizó para evaluar diferencias entre las variables continuas con una distribución normal, y Chi cuadrado para evaluar las diferencias entre variables categóricas.

Para estimar la probabilidad de tener DGp se realizó un análisis de regresión logística multivariante. Se consideraron DGp y NDGp como variables dependientes y el IMCpg. como variable categórica independiente, ajustando por etnia y paridad.

En la regresión logística binaria, las variables predictivas fueron estratificadas como valores independientes: PCp.  $\geq 89.5$  y  $< 89.5$  cm; GPp. (peso p - peso pg)  $\leq 0$  y  $> 0$  Kg; y edad  $< 34$  and  $\geq 34$  años. PC  $\geq 89.5$  cm es el punto de corte empleado en mujeres de la población española (221) y edad  $\geq 34$  es la edad media de la muestra estudiada.

### 5.2. ESTUDIO 2.

Para establecer diferencias significativas entre ambos grupos (CyCc e IADPSGc), y entre la presencia o no presencia de SIR, se emplearon los estudios estadísticos t de Student y Chi cuadrado. El test t de Student se utilizó para evaluar diferencias entre variables continuas con una distribución normal, y Chi cuadrado para evaluar las diferencias entre variables categóricas.

Los FRs cardiovascular postparto se compararon entre aquellas mujeres que postparto tuvieron  $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$  con las que tuvieron  $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ , y con aquellas con uno o más constituyentes del SIR:  $PC \geq 89.5 \text{ cm}$ , y/o  $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ , y/o  $HOMA-IR \geq 3.8$ .

En el análisis de regresión logística multivariante para estimar la probabilidad de tener SIR, se consideró tener o no tener SIR como variables dependientes e IMCpg. con variable categórica independiente, ajustado por etnia y paridad.

En la regresión logística binaria, las variables predictivas fueron estratificadas como valores independientes: PCp.  $\geq 89.5$  y  $< 89.5 \text{ cm}$ ; GPp. (peso a las 12 semanas postparto- peso pg  $\leq 0$  y  $> 0 \text{ Kg}$ ; y edad  $< 34$  and  $\geq 34$  años.  $PC \geq 89.5 \text{ cm}$  es el punto de corte empleado en mujeres de la población española(221) y edad  $\geq 34$  es la edad media de la muestra estudiada

### **5.3. ESTUDIO 3.**

Las diferencias estadísticas entre las medias de variables continuas se determinaron con el test t Student o el test no paramétrico de Mann-Whitney, y para variables categóricas se realizó test de ANOVA y test de  $\chi^2$ . Las categorías de IMCp. para el análisis univariante fueron NPm, SBm y OBm.

Se realizó el análisis multivariante ajustado por etnia y paridad para evaluar la asociación entre el SB y OB con el riesgo de eventos adversos obstétricos y neonatales, pero debido a problemas en el tamaño muestral ambos grupos tuvieron que ser combinados en uno solo, definido como PE ( $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ). Los resultados de cada evento adverso se definieron como ORs con un intervalo de confianza (IC) al 95%. Además, la cohorte de este estudio fue estratificada en 5 grupos dependiendo del IMC y de la presencia o no presencia de DMG: (a) NPm, no DMG como el grupo de referencia; (b) NPm, DMG; (c) PE crudo; (c1) PEm, no DMG (c2) PEm, DMG. Se hicieron comparaciones de ORs de cada uno de estos grupos con el grupo de referencia, y se determinaron las asociaciones de diferentes categorías de IMCp. con diferentes eventos adversos obstétricos y neonatales.

#### **5.4. ESTUDIO 4.**

Todos los análisis primarios se realizaron por intención de tratar. La comparación de características entre grupos para variables categóricas se evaluó con el test de  $\chi^2$ . Para las variables continuas, se compararon las medidas con la aplicación de t de Student; o con la aplicación del test de U de Mann-Whitney como pruebas no paramétricas cuando las variables cuantitativas no presentaban una distribución normal, tras la verificación con el test de Shapiro-Wilk test.

Se aplicaron análisis de regresión logística para evaluar el efecto de la intervención sobre los objetivos primarios y secundarios que fueron significativamente diferentes en el análisis univariante. Los resultados de cada evento adverso se definieron como ORs con un IC al 95%. Se analizaron cuatro modelos, uno en crudo y el resto ajustados por edad, etnia y paridad (Modelo 1); por IMCpg. (Modelo 2); y por antecedentes gestacionales, personales y familiares, y hábito tabáquico (Modelo 3). En el análisis de modelos combinados, Modelos 1+2 (Modelo 4) y Modelos 1+2+3 (Modelo 5) fueron ajustados únicamente por el objetivo primario, ya que para los objetivos secundarios no se encontraron eventos suficientes como para realizar este análisis.



## IV. Resultados.



## 1. ESTUDIO 1

En la **Tabla 1.1** se muestran las características maternas de las mujeres que atendieron el cribado postparto, comparando aquellas diagnosticadas con DMG por los CyCc con las diagnosticadas por los IADPSGc. Ambas cohortes mostraban similitudes en cuanto a edad, etnia, abortos e historia familiar de SM. En cuanto a aspectos relacionados con la gestación, parto y recién nacido, también había similitudes entre ambas cohortes. Las tasas de asistencia al cribado postparto en el grupo de CyCc eran similares a las del grupo de IADPSGc, que fueron del 86.5% and 81%, respectivamente.

No atendieron esta evaluación postparto 124/915 (13.5%) mujeres del grupo CyCc y 135/705 (19%) del grupo IADPSGc. Cuando se compararon las que atendieron con las que no atendieron de cada grupo, no se encontraron diferencias significativas en ninguna de las variables analizadas.

La **Tabla 1.2** muestra las tasas de NDGp y DGp encontradas en ambas cohortes. En el grupo de CyCc, 233 (29.5%) mujeres tuvieron DGp, de las cuales 1.26% tuvieron GBP alterada  $>6.9$  mmol/l y 1.13% tuvieron HbA1c  $\geq 6.5\%$ . De forma similar, en el grupo de IADPSGc, 184 (32.3%) mujeres tuvieron DGp, de las cuales 1.6% tuvieron GBP alterada  $>6.9$  mmol/l y 1.22% tuvieron HbA1c  $\geq 6.5\%$ .

En ambos grupos, CyCc e IADPSGc, las mujeres con DGP tuvieron significativamente mayor edad, peso pg. y p., IMC pg. y p. y PC en comparación a las NDGp ( $p < 0.01$ ). En ambas cohortes, los niveles de lípidos, presión arterial, HOMA-IR, PCR, y ApoB fueron significativamente más desfavorables en el grupo de DGp que NDGp. Comparando las mujeres con DGp de ambas cohortes, aquellas con DGp en el grupo de IADPSGc presentaron IMC pg. y p., cambios de peso, PAs, PAd menos desfavorables; y HDL, triglicéridos y PCR más favorables.

Tanto en el grupo de CyCc como en el de IADPSGc, había una probabilidad significativamente mayor de tener DGp en mujeres con  $IMC_{pg} \geq 25$  Kg/m<sup>2</sup>,  $PC \geq 89.5$  cm, y edad  $\geq 34$  años, ajustados por etnia y paridad. En el grupo de CyCc, la probabilidad de tener DGp fue significativamente mayor también en aquellas mujeres con una GPP de  $>0$  kg, ajustado por etnia y paridad (**Tabla 1.3**).

**TABLA 1.1.** Características de las mujeres diagnosticadas con DMG por los criterios de *Carpenter y Coustan* (CyCc), entre Enero 2007-Marzo 2012, y los *del International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSGc), entre Abril 2012-Diciembre 2013.

	Grupo CyCc (n=791/915; 86.5%)	Grupo IADPSGc (n=570/705; 81%)	SS
Edad (años)	34.36 ± 4.83	34.47 ± 4.85	0.134
Etnia (%)			
Caucásicas	498 (63)	377(66.1)	
Hispanas	236 (29.8)	165(29.0)	
Otros	57 (7.2)	28 (4.9)	0.805
Historia familiar de algún componente de SM	522 (66)	369 (65)	0.727
Abortos	242 (30)	167 (29)	0.404
Número de embarazos n(%)			
Primíparas			
Segundo embarazo	308 (39)	237 (42)	
>2 embarazos	251 (32)	167 (29)	
	232 (29)	166 (29)	0.923
IMC pg. (kg/m <sup>2</sup> )	25.8 ± 4.7	25.1 ± 4.6	0.331
IMC p. (kg/m <sup>2</sup> )	26.5 ± 4.6	26.0 ± 4.9	0.460
Edad gestacional al parto	39.0 ± 1.9	39.2 ± 1.9	0.768
Tipo de parto			0.175
Normal	455 (58)	341 (60)	
Cesáreas	239 (30)	152 (27)	
Parto instrumental	97 (12)	77 (13)	
Peso del recién nacido (g)			
Masculino	3.220 ± 533	3.331 ± 940	0.700
Femenino	3.151 ± 470	3.158 ± 532	
Grande para la edad gestacional	37 (5)	29 (5)	0.417
Pequeño para la edad gestacional	58 (7)	43 (7)	0.496
Parto prematuro (<37 SG)	53 (7)	22 (4)	0.113

Los datos se expresan como medias ± desviación estándar o números (%).

SM, Síndrome Metabólico; IMC, índice de masa corporal; pg, pregestacional; p, postgestacional; SG, semanas de gestación.



**TABLA 1.2.** Datos clínicos y bioquímicos del postparto del grupo de CyCc y de IADPSGc, clasificados según estado del desorden glucémico.

	Grupo CyCc			Grupo IADPSGc		
	Total	ESTADO DE DESORDEN GLUCÉMICO		Total	ESTADO DE DESORDEN GLUCÉMICO	
		NDG	DG		NDG	DG
N (%)	791 (86.5)	558 (70.5)	233 (29.5)	570 (81)	386 (67.7)	184 (32.3)
Edad (años)	34.4 ± 4.8	34.0 ± 4.7	34.9 ± 5.0 <sup>A</sup>	34.5 ± 4.9	33.9 ± 4.8	35.1 ± 5.0 <sup>A</sup>
Peso pg. (kg)	65.6 ± 12.7	65.1 ± 13.0	67.1 ± 12.3 <sup>A</sup>	65.0 ± 13.5	64.5 ± 13.7	67.4 ± 13.4 <sup>A</sup>
IMC pg. (kg/m <sup>2</sup> )	25.8 ± 4.7	25.5 ± 4.8	26.4 ± 4.6 <sup>A</sup>	25.1 ± 4.5	24.6 ± 4.5*	25.6 ± 4.7 <sup>A*</sup>
Peso p. (kg)	67.6 ± 12.4	66.9 ± 12.4	69.8 ± 12.5 <sup>A</sup>	67.9 ± 13.2	67.3 ± 13.3	70.6 ± 13.4 <sup>A*</sup>
IMC p. (kg/m <sup>2</sup> )	26.5 ± 4.6	26.2 ± 4.6	27.1 ± 4.5 <sup>A</sup>	26.0 ± 4.6	25.6 ± 4.3	26.9 ± 5.3 <sup>A</sup>
Cambio de peso (kg)	1.45 ± 2.02	1.41 ± 1.87	2.52 ± 2.3 <sup>B</sup>	2.45 ± 4.86 <sup>#</sup>	1.93 ± 4.48*	3.48 ± 5.85 <sup>A#</sup>
PC p. (cm)	86.7 ± 10.1	86.0 ± 10.1	88.3 ± 10.5 <sup>A</sup>	86.2 ± 10.1	85.5 ± 9.8	88.6 ± 10.7 <sup>A</sup>
GBP (mmol/l)	5.0 ± 0.5	4.9 ± 0.4	5.4 ± 0.5 <sup>A</sup>	5.0 ± 0.4	4.9 ± 0.4	5.3 ± 0.5 <sup>A</sup>
IBP (mcUI/mL)	5.4 ± 5.5	5.0 ± 5.2	6.6 ± 6.1 <sup>A</sup>	6.6 ± 5.8*	6.2 ± 4.7	7.5 ± 7.2 <sup>A*</sup>
HOMA-IR	1.6 ± 1.4	1.4 ± 1.3	1.9 ± 1.6 <sup>A</sup>	1.5 ± 1.2*	1.5 ± 1.2	1.7 ± 1.3 <sup>B</sup>
PAs (mm Hg)	119 ± 15	118 ± 15	120 ± 16 <sup>B</sup>	124 ± 13 <sup>#</sup>	123 ± 13 <sup>#</sup>	126 ± 16 <sup>A*</sup>
PAd (mm Hg)	73 ± 11	73 ± 11	74 ± 10 <sup>B</sup>	77 ± 11 <sup>#</sup>	76 ± 11*	78 ± 12 <sup>A*</sup>
Col. T (mg/dL)	218 ± 43	215 ± 41	220 ± 46 <sup>B</sup>	216 ± 44	214 ± 50	218 ± 44 <sup>B</sup>
HDL-C (mg/dL)	67 ± 14	69 ± 14	65 ± 14 <sup>A</sup>	69 ± 15	72 ± 36*	69 ± 14 <sup>B**</sup>
LDL-C (mg/dL)	131 ± 37	130 ± 37	134 ± 38 <sup>B</sup>	131 ± 37	130 ± 39	132 ± 38 <sup>B</sup>
Triglicéridos (g/L)	101 ± 64	96 ± 60	108 ± 66 <sup>A</sup>	89 ± 45 <sup>#</sup>	88 ± 47 <sup>#</sup>	96 ± 42 <sup>A#</sup>
Apolipoproteína B (mg/dL)	101 ± 27	100 ± 26	104 ± 30 <sup>B</sup>	97 ± 26	96 ± 21	103 ± 36 <sup>B</sup>
PCR (mg/dl)	0.46 ± 0.85	0.41 ± 0.77	0.56 ± 1.1 <sup>A</sup>	0.47 ± 0.63	0.47 ± 0.43*	0.49 ± 0.73 <sup>B*</sup>
Cociente albumina/creatinina (mg/g)	8.9 ± 11.1	8.7 ± 10.6	9.5 ± 12.4 <sup>B</sup>	5.5 ± 5.8*	5.8 ± 6.0*	6.7 ± 9.2 <sup>B*</sup>
HbA1c-IFCC % (mmol/mol)	5.5 ± 0.3	5.3 ± 0.2	5.9 ± 0.4 <sup>A</sup>	5.5 ± 0.4	5.3 ± 0.3	5.8 ± 0.3 <sup>A</sup>
TSH mcUI/mL	1.6 ± 1.3	1.5 ± 0.9	1.6 ± 1.1	1.6 ± 1.0	1.6 ± 1.1	1.5 ± 0.8
T4L (mg/dl)	7.9 ± 1.7	7.9 ± 1.8	7.8 ± 1.5	8.2 ± 1.8	8.3 ± 1.9	8.0 ± 1.5
Escore de Nutrición	5.4 ± 3.7	6.3 ± 4.1	5.1 ± 3.3	6.3 ± 2.9 <sup>#</sup>	6.4 ± 2.8	5.7 ± 3.1*
Escore de estilo de vida	4.6 ± 4.2	5.4 ± 4.6	4.8 ± 3.9	5.5 ± 3.4 <sup>#</sup>	5.6 ± 3.3	4.8 ± 3.6
Escore de DietMed	2.3 ± 2.2	2.4 ± 2.2	2.1 ± 2.0	2.9 ± 1.8 <sup>#</sup>	3.1 ± 1.7*	2.5 ± 2.1*

Los datos se expresan como medias ± desviación estándar o números (%)

CyCc, criterios de Carpenter y Coustan; IADPSGc, criterios de International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups; pg, pregestacional; p, postgestacional; PC, perímetro de cintura; IMC, índice de masa corporal; GBP, glucosa basal en plasma; IBP, insulina basal en plasma; PAs, presión arterial sistólica; PAd, presión arterial diastólica; PCR, proteína C-reativa; TSH, hormona estimulante de la tiroides; T4L, T4 libre; DietMed, dieta mediterránea.

NDG, no desorden glucémico: HbA1c <5.7% and FPG < 100mg/dL (5.6mmol/l). DG, desorden glucémico: HbA1c ≥5.7% o GBP ≥100mg/dL (5.6mmol/l).

A, p <0.01 y B, p <0.05, marcan las diferencias entre NDG vs. DG.

#, p <0.01 and \*, p <0.05, marcan las diferencias entre ambas cohortes (grupo IADPSGc vs grupo CyCc).

**TABLA 1.3.** Análisis de regresión lineal multivariante en los grupos de CyCc e IADPSGc. Análisis del IMC pregestacional (IMCpg.), perímetro de cintura postgestacional (PCp.), ganancia de peso postgestacional (GPP.) y edad, ajustado por etnia y paridad, y del desorden glucémico postparto.

Grupo	Modelo	Patrón	Coefficiente $\beta$	IC 95%	p
CyCc	IMCpg. (kg/m <sup>2</sup> )	$\geq 25$ vs. $< 25$	1.55	1.06-2.26	0.016
	PCp. (cm)	$\geq 89.5$ vs. $< 89.5$	1.98	1.16-3.35	0.009
	GPP. (kg)	$> 0$ vs. $\leq 0$	1.78	1.05-3.02	0.023
	Edad (años)	$\geq 34$ vs. $< 34$	1.66	1.02-2.71	0.028
IADPSGc	IMCpg. (kg/m <sup>2</sup> )	$\geq 25$ vs. $< 25$	1.42	1.03-2.38	0.046
	PCp. (cm)	$\geq 89.5$ vs. $< 89.5$	1.98	1.16-3.35	0.009
	GPP. (kg)	$> 0$ vs. $\leq 0$	1.31	0.70-2.45	0.266
	Edad (años)	$\geq 34$ vs. $< 34$	2.19	1.03-4.89	0.041

CyCc, criterios de Carpenter y Coustan; IADPSGc, criterios de International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups; IMC, índice de masa corporal.

## 2. ESTUDIO 2.

Las características de la muestra estudiada de muestran en la **Tabla 2.1**. Ambos grupos de mujeres fueron comparables.

Al comparar las cohortes de CyCc y de IADPSGc, como se muestra en la **Tabla 2.2 y 2.3**, las tasas de tener uno o dos componentes del SIR ( $PC \geq 89.5$  cm o  $IMC \geq 25$  kg/m<sup>2</sup> and  $PC \geq 89.5$  cm) en el periodo postparto fueron similares en ambos grupos (36.2% vs. 35.4% y 29.8% vs. 30% respectivamente). Sin embargo, las tasas de SIR fueron significativamente más altas en el grupo de IADPSGc que en el de CyCc (16.7% vs. 10.9%;  $p < 0.001$ ), mostrado en la **Tabla 2.4**.

Cuando se compararon los grupos que tenían SIR de ambas cohortes, ambas tuvieron glucemia basal similar, pero sin embargo, comparadas con el grupo CyCc, las del grupo de IADPSGc tuvieron mayores niveles plasmáticos de insulina basal (13.8 mcUI/mL vs. 9.1 mcUI/mL,  $p < 0.001$ ) y HOMA-IR (4.9 vs. 4.7 vs,  $p < 0.05$ ) postparto. Además, también tuvieron mayor peso (87.4 vs. 81.3,  $p < 0.01$ ) IMC (38.8 kg/m<sup>2</sup> vs. 32.2 kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0.05$ ) y PC (102.2 cm vs. 101.1 cm,  $p < 0.05$ ) postparto.

Las mujeres con SIR del grupo de IADPSGc presentaban un perfil cardiovascular significativamente más desfavorable. En relación a parámetros clásicos y emergentes de RCV, las mujeres del grupo IADPSGc tuvieron niveles significativamente más desfavorables de colesterol total, HDL-C, LDL-C y triglicéridos (224 vs. 212; 54 vs. 59;

139 vs. 122; 171 vs. 124, respectivamente, todo  $p < 0.05$ ); de presión arterial sistólica (132.7 vs. 122.1) y presión arterial diastólica (84.9 vs. 75.5)  $p < 0.01$ ; de ApoB (126 vs. 111,  $p < 0.05$ ) y de PCR (1.1 vs. 0.51,  $p < 0.01$ ).

**TABLA 2.1.** Características de las mujeres diagnosticadas con DMG por los criterios de *Carpenter y Coustan* (CyCc), entre Enero 2007-Marzo 2012, y los *del* International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSGc), entre Abril 2012-Diciembre 2013.

	Grupo CyCc (n=791/915; 86.5%)	Grupo IADPSGc (n=570/705; 81%)	SS
Edad (años)	34.36 ± 4.83	34.47 ± 4.85	0.134
Etnia (%)			
Caucásicas	498 (63)	377 (66.1)	
Hispanas	236 (29.8)	165 (29.0)	
Otros	57 (7.2)	28 (4.9)	0.805
Historia familiar de algún componente de SM	522 (66)	369 (65)	0.727
Abortos	242 (30)	167 (29)	0.404
Número de embarazos n(%)			
Primíparas			
Segundo embarazo	308 (39)	237 (42)	
>2 embarazos	251 (32)	167 (29)	
	232 (29)	166 (29)	0.923
IMC pg. (kg/m <sup>2</sup> )	25.8 ± 4.7	25.1 ± 4.6	0.331
IMC p. (kg/m <sup>2</sup> )	26.5 ± 4.6	26.0 ± 4.9	0.460
Edad gestacional al parto	39.0 ± 1.9	39.2 ± 1.9	0.768
Tipo de parto			0.175
Normal	455 (58)	341 (60)	
Cesáreas	239 (30)	152 (27)	
Parto instrumental	97 (12)	77 (13)	
Peso del recién nacido (g)			
Masculino	3.220 ± 533	3.331 ± 940	0.700
Femenino	3.151 ± 470	3.158 ± 532	
Grande para la edad gestacional	37 (5)	29 (5)	0.417
Pequeño para la edad gestacional	58 (7)	43 (7)	0.496
Parto prematuro (<37 SG)	53 (7)	22 (4)	0.113

Los datos se expresan como medias ± desviación estándar o números (%).

SM, Síndrome Metabólico; IMC, índice de masa corporal; pg, pregestacional; p, postgestacional; SG, semanas de gestación.

**TABLA 2.2.** Datos clínicos y bioquímicos del postparto del grupo de CyCc, clasificados según componentes del SIR.

	Ningún componente del SIR	PC $\geq$ 89.5 cm	PC $\geq$ 89.5 cm e IMC-PP $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup>	WC $\geq$ 89.5 cm, IMC PP $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup> , HOMA $\geq$ 3.8	Al menos un componente del SIR
N (%)	277 (35.1)	286 (36.2)	236 (29.8)	86 (10.9)	514 (64.9)
Edad (años)	33.3 $\pm$ 4.6	34.4 $\pm$ 4.9 <sup>B</sup>	34.5 $\pm$ 5.1 <sup>B</sup>	34.6 $\pm$ 6.3 <sup>B</sup>	34.3 $\pm$ 4.8 <sup>B</sup>
Peso pg. (kg)	57.1 $\pm$ 6.3	74.8 $\pm$ 14.4 <sup>A</sup>	76.6 $\pm$ 14.3 <sup>A</sup>	77.5 $\pm$ 15.7 <sup>A</sup>	69.1 $\pm$ 13.0 <sup>A</sup>
IMC pg. (kg/m <sup>2</sup> )	22.2 $\pm$ 2.1	29.3 $\pm$ 5.1 <sup>A</sup>	30.1 $\pm$ 4.8 <sup>A</sup>	30.6 $\pm$ 5.8 <sup>A</sup>	27.2 $\pm$ 4.6 <sup>A</sup>
Peso p. (kg)	57.8 $\pm$ 1.7	78.1 $\pm$ 12.4 <sup>A</sup>	79.3 $\pm$ 11.6 <sup>A</sup>	81.3 $\pm$ 13.1 <sup>A</sup>	71.3 $\pm$ 12.4 <sup>A</sup>
IMC p. (kg/m <sup>2</sup> )	22.5 $\pm$ 1.7	30.4 $\pm$ 4.4 <sup>A</sup>	31.1 $\pm$ 4.0 <sup>A</sup>	32.2 $\pm$ 4.4 <sup>A</sup>	28.1 $\pm$ 4.4 <sup>A</sup>
Cambio de peso (kg)	0.28 $\pm$ 1.3	1.74 $\pm$ 2.56 <sup>A</sup>	1.74 $\pm$ 2.60 <sup>B</sup>	3.11 $\pm$ 3.30 <sup>A</sup>	1.5 $\pm$ 2.3 <sup>B</sup>
PC p. (cm)	78.7 $\pm$ 5.7	97.2 $\pm$ 7.2 <sup>A</sup>	98.0 $\pm$ 7.3 <sup>A</sup>	101.1 $\pm$ 8.8 <sup>A</sup>	89.7 $\pm$ 9.8 <sup>A</sup>
GBP (mmol/l)	4.8 $\pm$ 0.4	5.1 $\pm$ 0.5 <sup>A</sup>	5.1 $\pm$ 0.5 <sup>A</sup>	5.5 $\pm$ 0.7 <sup>A</sup>	5.1 $\pm$ 0.5 <sup>A</sup>
IBP (mcUI/mL)	3.6 $\pm$ 5.1	7.4 $\pm$ 5.7 <sup>A</sup>	7.4 $\pm$ 5.9 <sup>A</sup>	9.1 $\pm$ 6.7 <sup>A</sup>	6.6 $\pm$ 6.1 <sup>B</sup>
HOMA-IR	1.3 $\pm$ 1.3	1.9 $\pm$ 1.4 <sup>A</sup>	1.9 $\pm$ 1.5 <sup>A</sup>	4.7 $\pm$ 0.8 <sup>A</sup>	1.8 $\pm$ 1.5 <sup>A</sup>
PAs (mm Hg)	114.5 $\pm$ 14.4	123.0 $\pm$ 16.3 <sup>A</sup>	122.8 $\pm$ 16.0 <sup>A</sup>	122.2 $\pm$ 19.2 <sup>A</sup>	120.5 $\pm$ 15.7 <sup>B</sup>
PAd (mm Hg)	71.6 $\pm$ 10.3	75.2 $\pm$ 10.7 <sup>A</sup>	75.1 $\pm$ 10.7 <sup>A</sup>	75.5 $\pm$ 11.9 <sup>A</sup>	74.3 $\pm$ 10.7 <sup>B</sup>
Col. T (mg/dL)	217 $\pm$ 47	220 $\pm$ 45 <sup>B</sup>	222 $\pm$ 47 <sup>A</sup>	212 $\pm$ 82	218 $\pm$ 43
HDL-C (mg/dL)	71 $\pm$ 13	63 $\pm$ 14 <sup>A</sup>	63 $\pm$ 14 <sup>A</sup>	59 $\pm$ 16 <sup>A</sup>	66 $\pm$ 14 <sup>B</sup>
LDL-C (mg/dL)	128 $\pm$ 42	134 $\pm$ 35 <sup>B</sup>	135 $\pm$ 35 <sup>B</sup>	122 $\pm$ 41	132 $\pm$ 36
Triglicéridos (g/L)	88 $\pm$ 63	119 $\pm$ 79 <sup>A</sup>	123 $\pm$ 84 <sup>A</sup>	124 $\pm$ 48 <sup>A</sup>	109 $\pm$ 67 <sup>B</sup>
Apolipoproteína B (mg/dL)	95 $\pm$ 28	107 $\pm$ 29 <sup>A</sup>	109 $\pm$ 30 <sup>A</sup>	111 $\pm$ 39 <sup>A</sup>	102 $\pm$ 28 <sup>B</sup>
PCR (mg/dl)	0.37 $\pm$ 0.89	0.57 $\pm$ 0.96 <sup>A</sup>	0.62 $\pm$ 1.05 <sup>A</sup>	0.51 $\pm$ 0.30 <sup>A</sup>	0.50 $\pm$ 0.89 <sup>B</sup>
Cociente albumina/creatinina (mg/g)	7.3 $\pm$ 8.9	9.3 $\pm$ 10.6 <sup>A</sup>	9.2 $\pm$ 9.7 <sup>A</sup>	10.6 $\pm$ 9.8 <sup>A</sup>	9.3 $\pm$ 11.8 <sup>A</sup>
HbA1c-IFCC % (mmol/mol)	5.2 $\pm$ 0.2	5.5 $\pm$ 0.4 <sup>A</sup>	5.5 $\pm$ 0.4 <sup>A</sup>	6.0 $\pm$ 0.3 <sup>A</sup>	5.6 $\pm$ 0.6 <sup>A</sup>
TSH mcUI/mL	34 $\pm$ 2	37 $\pm$ 4 <sup>A</sup>	37 $\pm$ 4 <sup>A</sup>	42 $\pm$ 2 <sup>A</sup>	38 $\pm$ 5 <sup>A</sup>
T4L (mg/dl)	1.4 $\pm$ 0.8	1.7 $\pm$ 1.2	1.7 $\pm$ 1.2	1.9 $\pm$ 2.0	1.7 $\pm$ 1.4
Escore de Nutrición	8.0 $\pm$ 1.7	7.9 $\pm$ 1.9	7.7 $\pm$ 1.7	7.6 $\pm$ 1.3	7.9 $\pm$ 1.8
Escore de Estilo de vida	5.8 $\pm$ 3.7	5.4 $\pm$ 4.0	5.5 $\pm$ 4.1	6.4 $\pm$ 4.2	5.7 $\pm$ 3.9
Escore de dieta	5.1 $\pm$ 3.7	4.4 $\pm$ 4.8	4.6 $\pm$ 4.9	6.0 $\pm$ 4.7	4.9 $\pm$ 4.4
Escore de DietMed	2.4 $\pm$ 1.9	2.1 $\pm$ 2.6	2.2 $\pm$ 2.7	1.8 $\pm$ 2.4	2.2 $\pm$ 2.3

Los datos se expresan como medias  $\pm$  desviación estándar o números (%).

CyCc, criterios de Carpenter y Coustan; IADPSGc, criterios de International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups; pg, pregestacional; p, postgestacional; PC, perímetro de cintura; IMC, índice de masa corporal; GBP, glucosa basal en plasma; IBP, insulina basal en plasma; PAs, presión arterial sistólica; PAd, presión arterial diastólica; PCR, proteína C-reactiva; TSH, hormona estimulante de la tiroides; T4L, T4 libre; DietMed, dieta mediterránea.

A,  $p < 0.01$  y B,  $p < 0.05$ , marcan diferencias respecto al grupo de "Ningún componente del SIR".

**TABLA 2.3.** Datos clínicos y bioquímicos del postparto del grupo de IADPSGc c, clasificados según componentes del SIR.

	Ningún componente del SIR	PC $\geq$ 89.5 cm	PC $\geq$ 89.5 cm e IMC-PP $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup>	WC $\geq$ 89.5 cm, IMC PP $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup> , HOMA $\geq$ 3.8	Al menos un componente del SIR
N (%)	222 (38.9)	202 (35.4)	171 (30.0)	95 (16.7)	348 (61.1)
Edad (años)	34.1 $\pm$ 4.9	34.2 $\pm$ 3.5	34.5 $\pm$ 3.8 <sup>B</sup>	35.4 $\pm$ 4.1 <sup>A</sup>	34.7 $\pm$ 5.1 <sup>B</sup>
Peso pg. (kg)	57.4 $\pm$ 6.4	75.1 $\pm$ 14.2 <sup>A</sup>	80.8 $\pm$ 12.6 <sup>A</sup>	82.7 $\pm$ 15.2 <sup>A</sup>	74.1 $\pm$ 13.9 <sup>A</sup>
IMC pg. (kg/m <sup>2</sup> )	22.1 $\pm$ 1.8	28.5 $\pm$ 4.5 <sup>A</sup>	30.5 $\pm$ 3.7 <sup>A</sup>	32.7 $\pm$ 4.1 <sup>A</sup>	28.1 $\pm$ 4.6 <sup>A</sup>
Peso p. (kg)	58.1 $\pm$ 2.0	78.8 $\pm$ 12.8 <sup>A</sup>	83.3 $\pm$ 11.8 <sup>A</sup>	87.4 $\pm$ 12.0 <sup>A</sup>	74.2 $\pm$ 13.0 <sup>A</sup>
IMC p. (kg/m <sup>2</sup> )	22.5 $\pm$ 2.2	29.9 $\pm$ 4.6 <sup>A</sup>	31.5 $\pm$ 4.4 <sup>A</sup>	34.8 $\pm$ 4.8 <sup>A</sup>	28.1 $\pm$ 4.5 <sup>A</sup>
Cambio de peso (kg)	0.63 $\pm$ 2.9	3.37 $\pm$ 5.94 <sup>A</sup>	2.46 $\pm$ 6.44	4.70 $\pm$ 8.18 <sup>A</sup>	3.11 $\pm$ 6.02
PC p. (cm)	81.3 $\pm$ 4.9	97.4 $\pm$ 6.5 <sup>A</sup>	98.7 $\pm$ 7.0 <sup>A</sup>	102.2 $\pm$ 9.0 <sup>A</sup>	91.6 $\pm$ 9.4 <sup>A</sup>
GBP (mmol/l)	4.9 $\pm$ 0.4	5.1 $\pm$ 0.6 <sup>A</sup>	5.2 $\pm$ 0.6 <sup>A</sup>	5.5 $\pm$ 0.6 <sup>A</sup>	5.1 $\pm$ 0.5 <sup>A</sup>
IBP (mcUI/mL)	5.1 $\pm$ 4.1	8.3 $\pm$ 5.7 <sup>B</sup>	9.9 $\pm$ 5.9 <sup>A</sup>	13.8 $\pm$ 10.5 <sup>B</sup>	9.3 $\pm$ 11.1 <sup>B</sup>
HOMA-IR	1.4 $\pm$ 1.2	2.0 $\pm$ 1.3 <sup>A</sup>	2.3 $\pm$ 1.3 <sup>A</sup>	4.9 $\pm$ 0.8 <sup>A</sup>	2.1 $\pm$ 1.4 <sup>B</sup>
PAs (mm Hg)	120.3 $\pm$ 11.2	128.5 $\pm$ 13.9 <sup>A</sup>	130.6 $\pm$ 14.1 <sup>A</sup>	132.7 $\pm$ 14.5 <sup>A</sup>	123.5 $\pm$ 18.2 <sup>B</sup>
PAd (mm Hg)	73.4 $\pm$ 10.1	81.5 $\pm$ 10.3 <sup>A</sup>	81.9 $\pm$ 10.2 <sup>A</sup>	84.9 $\pm$ 13.3 <sup>A</sup>	77.8 $\pm$ 13.7 <sup>B</sup>
Col. T (mg/dL)	218 $\pm$ 48	217 $\pm$ 46	218 $\pm$ 54	224 $\pm$ 80 <sup>B</sup>	214 $\pm$ 45
HDL-C (mg/dL)	73 $\pm$ 13	63 $\pm$ 12 <sup>A</sup>	60 $\pm$ 12 <sup>A</sup>	54 $\pm$ 17 <sup>A</sup>	69 $\pm$ 32 <sup>B</sup>
LDL-C (mg/dL)	130 $\pm$ 43	131 $\pm$ 38	133 $\pm$ 35	139 $\pm$ 42	131 $\pm$ 35
Triglicéridos (g/L)	77 $\pm$ 34	106 $\pm$ 50 <sup>A</sup>	115 $\pm$ 56 <sup>A</sup>	171 $\pm$ 89 <sup>A</sup>	101 $\pm$ 48 <sup>A</sup>
Apolipoproteína B (mg/dL)	93 $\pm$ 25	101 $\pm$ 24 <sup>B</sup>	110 $\pm$ 25 <sup>A</sup>	126 $\pm$ 48 <sup>A</sup>	103 $\pm$ 30 <sup>B</sup>
PCR (mg/dl)	0.39 $\pm$ 0.34	0.46 $\pm$ 0.37 <sup>B</sup>	0.50 $\pm$ 0.34 <sup>A</sup>	1.1 $\pm$ 1.8 <sup>A</sup>	0.51 $\pm$ 0.64 <sup>A</sup>
Cociente albumina/creatinina (mg/g)	5.7 $\pm$ 5.9	7.0 $\pm$ 7.6	6.4 $\pm$ 7.4	8.7 $\pm$ 5.8	6.8 $\pm$ 7.9
HbA1c-IFCC % (mmol/mol)	5.3 $\pm$ 0.2	5.5 $\pm$ 0.3 <sup>B</sup>	5.6 $\pm$ 0.3 <sup>A</sup>	5.8 $\pm$ 0.2 <sup>A</sup>	5.5 $\pm$ 0.4 <sup>B</sup>
TSH mcUI/mL	35 $\pm$ 2	37 $\pm$ 2 <sup>B</sup>	38 $\pm$ 2 <sup>A</sup>	40 $\pm$ 2 <sup>A</sup>	37 $\pm$ 4 <sup>B</sup>
T4L (mg/dl)	1.5 $\pm$ 0.8	1.4 $\pm$ 0.9	1.3 $\pm$ 0.7	1.4 $\pm$ 0.6	1.7 $\pm$ 1.3
Escore de Nutrición	8.5 $\pm$ 1.9	8.2 $\pm$ 2.4	7.7 $\pm$ 2.0	7.7 $\pm$ 1.2	8.2 $\pm$ 2.6
Escore de Nutrición	6.8 $\pm$ 3.4	6.3 $\pm$ 2.8 <sup>B</sup>	6.3 $\pm$ 2.8 <sup>B</sup>	6.1 $\pm$ 3.2 <sup>B</sup>	6.5 $\pm$ 3.8
Escore de estilo de vida	6.1 $\pm$ 3.6	5.7 $\pm$ 3.4 <sup>B</sup>	5.4 $\pm$ 3.4 <sup>A</sup>	5.3 $\pm$ 4.3 <sup>A</sup>	6.2 $\pm$ 4.3
Escore de DietMed	2.8 $\pm$ 1.9	2.2 $\pm$ 1.4 <sup>B</sup>	2.3 $\pm$ 1.5 <sup>B</sup>	1.8 $\pm$ 1.8 <sup>A</sup>	2.7 $\pm$ 2.8

Los datos se expresan como medias  $\pm$  desviación estándar o números (%).

pg, pregestacional; p, postgestacional; PC, perímetro de cintura; IMC, índice de masa corporal; GBP, glucosa basal en plasma; IBP, insulina basal en plasma; PAs, presión arterial sistólica; PAd, presión arterial diastólica; PCR, proteína C-reactiva; TSH, hormona estimulante de la tiroides; T4L, T4 libre; DietMed, dieta mediterránea.

A,  $p < 0.01$  y B,  $p < 0.05$ , muestran diferencias del grupo de "Ningún componente del SIR" respecto a cada uno de los distintos componentes del SIR.

**TABLE 2.4.** Datos clínicos y bioquímicos del postparto del grupo de CyCc y de IADPSGc, clasificados según componentes del SIR.

	Grupo CyCc			Grupo IADPSGc		
	Ningún componente del SIR	Al menos un componente del SIR	WC ≥ 89.5 cm, IMC PP ≥25 kg/m <sup>2</sup> , HOMA ≥ 3.8	Ningún componente del SIR	Al menos un componente del SIR	WC ≥ 89.5 cm, IMC PP ≥25 kg/m <sup>2</sup> , HOMA ≥ 3.8
N (%)	277 (35.1)	514 (64.9)	86 (10.9)	222 (38.9)	348 (61.1)	95 (16.7)
Edad (años)	33.3 ± 4.6	34.3 ± 4.8 <sup>B</sup>	34.6 ± 6.3 <sup>B</sup>	34.1 ± 4.9	34.7 ± 5.1 <sup>B</sup>	35.4 ± 4.1 <sup>A</sup>
Peso pg. (kg)	57.1 ± 6.3	69.1 ± 13.0 <sup>A</sup>	77.5 ± 15.7 <sup>A</sup>	57.4 ± 6.4	74.1 ± 13.9 <sup>A#</sup>	82.7 ± 15.2 <sup>A#</sup>
IMC pg. (kg/m <sup>2</sup> )	22.2 ± 2.1	27.2 ± 4.6 <sup>A</sup>	30.6 ± 5.8 <sup>A</sup>	22.1 ± 1.8	28.1 ± 4.6 <sup>A#</sup>	32.7 ± 4.1 <sup>A#</sup>
Peso p. (kg)	57.8 ± 1.7	71.3 ± 12.4 <sup>A</sup>	81.3 ± 13.1 <sup>A</sup>	58.1 ± 2.0	74.2 ± 13.0 <sup>A#</sup>	87.4 ± 12.0 <sup>A#</sup>
IMC p. (kg/m <sup>2</sup> )	22.5 ± 1.7	28.1 ± 4.4 <sup>A</sup>	32.2 ± 4.4 <sup>A</sup>	22.5 ± 2.2	28.1 ± 4.5 <sup>A#</sup>	34.8 ± 4.8 <sup>A#</sup>
Cambio de peso (kg)	0.28 ± 1.3	1.5 ± 2.3 <sup>B</sup>	3.11 ± 3.30 <sup>A</sup>	0.63 ± 2.9	3.11 ± 6.02 <sup>#</sup>	4.70 ± 8.18 <sup>A#</sup>
PC p. (cm)	78.7 ± 5.7	89.7 ± 9.8 <sup>A</sup>	101.1 ± 8.8 <sup>A</sup>	81.3 ± 4.9	91.6 ± 9.4 <sup>A*</sup>	102.2 ± 9.0 <sup>A*</sup>
GBP (mmol/l)	4.8 ± 0.4	5.1 ± 0.5 <sup>A</sup>	5.5 ± 0.7 <sup>A</sup>	4.9 ± 0.4	5.1 ± 0.5 <sup>A</sup>	5.5 ± 0.6 <sup>A</sup>
IBP (mcUI/mL)	3.6 ± 5.1	6.6 ± 6.1 <sup>B</sup>	9.1 ± 6.7 <sup>A</sup>	5.1 ± 4.1 <sup>#</sup>	9.3 ± 11.1 <sup>B#</sup>	13.8 ± 10.5 <sup>B#</sup>
HOMA-IR	1.3 ± 1.3	1.8 ± 1.5 <sup>A</sup>	4.7 ± 0.8 <sup>A</sup>	1.4 ± 1.2	2.1 ± 1.4 <sup>B*</sup>	4.9 ± 0.8 <sup>A*</sup>
PAs (mm Hg)	114.5 ± 14.4	120.5 ± 15.7 <sup>B</sup>	122.2 ± 19.2 <sup>A</sup>	120.3 ± 11.2 <sup>#</sup>	123.5 ± 18.2 <sup>B#</sup>	132.7 ± 14.5 <sup>A#</sup>
PAd (mm Hg)	71.6 ± 10.3	74.3 ± 10.7 <sup>B</sup>	75.5 ± 11.9 <sup>A</sup>	73.4 ± 10.1	77.8 ± 13.7 <sup>B#</sup>	84.9 ± 13.3 <sup>A#</sup>
Col. T (mg/dL)	217 ± 47	218 ± 43	212 ± 82	218 ± 48	214 ± 45	224 ± 80 <sup>B*</sup>
HDL-C (mg/dL)	71 ± 13	66 ± 14 <sup>B</sup>	59 ± 16 <sup>A</sup>	73 ± 13	69 ± 32 <sup>B</sup>	54 ± 17 <sup>A*</sup>
LDL-C (mg/dL)	128 ± 42	132 ± 36	122 ± 41	130 ± 43	131 ± 35	139 ± 42 <sup>*</sup>
Triglicéridos (g/L)	88 ± 63	109 ± 67 <sup>B</sup>	124 ± 89 <sup>A</sup>	77 ± 34	101 ± 48 <sup>A</sup>	171 ± 48 <sup>A*</sup>
Apolipoproteína B (mg/dL)	95 ± 28	102 ± 28 <sup>B</sup>	111 ± 48 <sup>A</sup>	93 ± 25	103 ± 30 <sup>B</sup>	126 ± 39 <sup>A*</sup>
PCR (mg/dl)	0.37 ± 0.89	0.50 ± 0.89 <sup>B</sup>	0.51 ± 0.30 <sup>A</sup>	0.39 ± 0.34	0.51 ± 0.64 <sup>A</sup>	1.1 ± 1.8 <sup>A#</sup>
Cociente albumina/creatinina (mg/g)	7.3 ± 8.9	9.3 ± 11.8 <sup>A</sup>	10.6 ± 9.8 <sup>A</sup>	5.7 ± 5.9	6.8 ± 7.9	8.7 ± 5.8
HbA1c-IFCC % (mmol/mol)	5.2 ± 0.2	5.6 ± 0.6 <sup>A</sup>	5.9 ± 0.3 <sup>A</sup>	5.3 ± 0.2	5.5 ± 0.4 <sup>B</sup>	6.0 ± 0.2 <sup>A</sup>
TSH mcUI/MI	34 ± 2	38 ± 5 <sup>A</sup>	42 ± 2 <sup>A</sup>	35 ± 2	37 ± 4 <sup>B</sup>	40 ± 2 <sup>A</sup>
T4L (mg/dl)	1.4 ± 0.8	1.7 ± 1.4	1.9 ± 2.0	1.5 ± 0.8	1.7 ± 1.3	1.4 ± 0.6
Escore de Nutrición	8.0 ± 1.7	7.9 ± 1.8	7.6 ± 1.3	8.5 ± 1.9	8.2 ± 2.6	7.7 ± 1.2
Escore de estilo de vida	5.8 ± 3.7	5.7 ± 3.9	6.4 ± 4.2	6.8 ± 3.4 <sup>*</sup>	6.5 ± 3.8 <sup>*</sup>	6.1 ± 3.2 <sup>B*</sup>
Escore de DietMed	5.1 ± 3.7	4.9 ± 4.4	6.0 ± 4.7	6.1 ± 3.6 <sup>*</sup>	6.2 ± 4.3 <sup>*</sup>	5.3 ± 4.3 <sup>A*</sup>
	2.4 ± 1.9	2.2 ± 2.3	1.8 ± 2.4	2.8 ± 1.9	2.7 ± 2.8	1.8 ± 1.8 <sup>A</sup>

Los datos se expresan como medias ± desviación estándar o números (%).

pg, pregestacional; p, postgestacional; PC, perímetro de cintura; IMC, índice de masa corporal; GBP, glucosa basal en plasma; IBP, insulina basal en plasma; PAs, presión arterial sistólica; PAd, presión arterial diastólica; PCR, proteína C-reactiva; TSH, hormona estimulante de la tiroides; T4L, T4 libre; DietMed, dieta mediterránea.

A,  $p < 0.01$  y B,  $p < 0.05$ , muestran diferencias del grupo de "Ningún componente del SIR" respecto a cada uno de los distintos componentes del SIR.

#,  $p < 0.01$  and \*,  $p < 0.05$ , marcan las diferencias entre ambas cohortes (grupo IADPSGc vs grupo CyCc)

### 3. ESTUDIO 3

En la **Tabla 3.1** se muestran las características de la muestra estudiada. Las tasas de NPM, SPm, OBm en mujeres caucásicas fueron de 76.3%, 16.3% y 7.4% respectivamente. En comparación con la prevalencia de NPM, la de SBm y OBm fue más frecuente en Hispanas (65.8%, 25.1 and 9.1%, respectivamente) y en Asiáticas (52.5%, 39% and 8%, respectivamente). SPm y OBm comparadas con NPM tuvieron mayores tasas de abortos previos (27.7% and 25.5% vs 22.6%;  $p < 0.001$ ,

respectivamente), más frecuentemente historia familiar de SM (59.3% and 70.9% vs 39.1%;  $p<0.001$ , respectivamente) y fueron menos frecuentemente primíparas (33.6% and 35.2% vs 48.3%;  $p<0.001$ , respectivamente). No se encontraron diferencias en relación a la edad, hábito tabáquico y edad de gestacional en el momento de cribado de DMG.

Las PEm, tuvieron una ganancia de peso menor en el momento del cribado de DMG en comparación a las NPm ( $5.2\pm 3.9$  kg y  $3.6\pm 5.4$  kg vs  $6.5\pm 4.3$  kg;  $p<0.001$ , respectivamente). En la **Tabla 3.1** se muestra la GPg de las mujeres con DMG o con NTG de las cohortes de CyCc e IADPSGc. La prevalencia de DMG en el grupo de CyCc fue del 10.6% (185/1750) y del 34.7% (542/1562) en el de IADPSGc. Además, las SPm y OBm tuvieron mayores tasas de DMG que las NPm, tanto en el grupo de CyCc [82/421 (19.5%) y 35/144 (24.3%) vs 68/1185 (5.7%);  $p<0.0001$ , respectivamente] como en el de IADPSGc [(142/228 (62.2%) y 81/121 (66.9%) vs. 319/1213 (26.3%);  $p<0.0001$ , respectivamente)]. El RR combinado (95% IC) para DMG fue de 1.82 (1.47 a 2.25;  $p<0.0001$ ) en SBm y de 3.26 (2.45 a 4.35;  $p<0.0001$ ) en OBm. En comparación con las NPm, las PEm tuvieron significativamente mayores tasas de cesáreas ( $p<0.001$ ) y parto instrumental ( $p<0.014$ ).

La **Tabla 3.2** muestra información sobre las características del desarrollo fetal y del recién nacido. PEm comparadas con NPm tuvieron recién nacidos con mayor circunferencia abdominal (CA, cm) en el tercer trimestre ( $28.5\pm 2.0$  vs  $27.9\pm 2.5$ ;  $p<0.025$ ), mayor estimación del peso (g) ( $2019\pm 295$  vs  $1956\pm 263$ ;  $p<0.0001$ ) y menor crecimiento intrauterino normal (CIN) para la edad gestacional en el segundo trimestre, y que prevaleció también en el tercer trimestre (85.3% vs 87%;  $p<0.019$ ). Comparadas con las NPm, las PEm tuvieron mayores tasas de prematuridad ( $p<0.0001$ ), recién nacidos > percentil 90 ( $p<0.042$ ), y recién nacidos admitidos a la UCI ( $p<0.001$ ).

En la **Tabla 3.3** se muestra el análisis multivariante ajustado por etnia y paridad, combinando SBm y OBm en un mismo grupo (PEm), y utilizando NPm sin DMG como grupo de referencia. Las ORs de PEm fueron significativamente más elevadas para prematuridad (OR 2.42 (95% IC 1.73-3.39);  $p<0.0001$ ), admisión de neonatos a la UCI (OR 2.93; 95% IC 2.15-3.99;  $p<0.0001$ ), cesáreas (OR 1.53; 95% IC 1.19-1.97;  $p<0.001$ ) y parto instrumental (OR 1.35; 95% IC 1.04 - 1.76;  $p<0.026$ ). Esta tendencia

se observó principalmente en PEm sin DMG, mientras que las ORs de las PEm con DMG eran similares a las obtenidas por el grupo de referencia. Además, las NPm con DMG tuvieron significativamente menor riesgo de admisión de neonatos a la UCI (OR 0.61; 95% IC 0.39-0.95;  $p<0.03$ ) y de cesáreas (OR 0.42; 95% IC 0.31- 0.57;  $p<0.001$ ), en comparación con el grupo de referencia. No se encontraron diferencias significativas en el resto de las variables analizadas.



**TABLA 3.1.** Características de la población materna, gestación y resultados del parto, clasificados según IMC (kg/m<sup>2</sup>) pregestacional.

	Todas	<25 kg/m <sup>2</sup>	25-29.9 kg/m <sup>2</sup>	P 25-29.9 vs <25kg/m <sup>2</sup>	≥30 kg/m <sup>2</sup>	p ≥30 vs <25 kg/m <sup>2</sup>	p ≥25 vs <25 kg/m <sup>2</sup>
N	3312	2398 (72.4)	649 (19.6)		265 (8.0)		
Edad (años)	31.6 ± 5.7	31.5 ± 5.8	32.2 ± 5.6	0.093	31.7 ± 5.5	0.865	0.372
Peso (kg)	69.4 ± 12.5	63.3 ± 6.4	75.2 ± 7.3	0.0001	87.8 ± 12.8	0.001	0.0001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25.8 ± 3.1	23.9 ± 2.4	29.0 ± 1.9	0.0001	33.9 ± 2.9	0.001	0.0001
SG en el cribado	25.2 ± 3.1	25.1 ± 2.8	25.4 ± 4.2	0.959	25.3 ± 3.1	0.325	0.834
Peso pg. (kg)	61.9 ± 11.7	56.9 ± 6.6	69.9 ± 6.9	0.0001	84.7 ± 5.7	0.001	0.0001
IMC pg. (kg/m <sup>2</sup> )	23.0 ± 4.3	21.5 ± 2.1	27.0 ± 1.4	0.0001	32.7 ± 2.2	0.001	0.0001
GP en el cribado	6.0 ± 4.4	6.5 ± 4.3	5.2 ± 3.9	0.001	3.6 ± 5.4	0.001	0.001
≤5 Kg	1468 (34.0)	667 (27.8)	303 (46.7)	0.001	155 (58.6)	0.001	0.001
>5 Kg	2187 (66.0)	1731 (72.2)	346 (53.3)	0.001	110 (41.4)	0.001	0.0001
Etnia (en filas)				0.001		0.01	0.001
Caucásicas	2056 (62.1)	1568 (76.3)	335 (16.3)		153 (7.4)		
Hispanas	1140 (34.4)	750 (65.8)	286 (25.1)		104 (9.1)		
Africanas	39 (1.2)	35 (89.7)	2 (5.1)		2 (5.1)		
Asiáticas	59 (1.8)	31 (52.5)	23 (39)		5 (8.5)		
Otras	18 (0.1)	13 (72.2)	3 (16.7)		2 (11.1)		
Paridad: Primíparas	1469 (44.4)	1158 (48.3)	218 (33.6)	0.001	93 (35.2)	0.001	0.001
Fumadoras pregestación	438 (13.5)	336 (14.0)	74 (11.4)	0.088	28 (10.8)	0.252	0.282
Fumadoras actualidad	356 (10.8)	254 (10.6)	74 (11.4)	0.075	28 (10.8)	0.693	0.145
Historia familiar de SM	1510 (45.6)	937(39.1)	385 (59.3)	0.001	188 (70.9)	0.001	0.004
Aborto previo	790 (23.9)	543 (22.6)	180 (27.7)	0.001	67 (25.2)	0.01	0.010
DMG previa	62 (1.9)	39 (1.6)	10 (1.5)	0.78	13 (4.9)	0.001	0.013
Cribado DMG CyCc (n)	1750	1185	421		144		
DMG/NTG (n)	185/1565	68/1117	82/339	0.003	35/109	0.0001	0.0001
GP en el cribado	5.9 ± 6.8 / 6.0	7.3 ± 8.0 / 6.5	5.0 ± 4.2 /	0.005	3.1 ± 4.2 /	0.001	0.001
(kg, DMG/NTG)	± 4.7	± 4.6	4.9 ± 4.4	0.006	3.3 ± 4.8	0.001	0.001
Cribado DMG IADPSGc (n)	1562	1213	228		121		
DMG/NTG (n)	542/1020	319/894 6.5 ±	142/86	0.0001	81/40	0.0001	0.0001
GP en el cribado	5.8 ± 3.8 /	3.1 /	5.2 ± 3.8 /	0.003	3.7 ± 5.3 /	0.0001	0.0001
(kg, DMG/NTG)	6.2 ± 4.1	6.5 ± 4.0	5.6 ± 3.5	0.001	4.4 ± 7.2	0.0001	0.001
RRcombinado DMG(95% IC)		1	1.82 (1.47-2.25)	0.0001	3.26 (2.45-4.35)	0.001	
Materna							
Hipertensión gestacional	125 (3.8)	86 (3.6)	28 (4.3)	0.502	11 (5.2)	0.316	0.087
Cesáreas	755 (22.8)	476 (19.8)	189 (29.1)	0.01	90 (34.0)	0.003	0.001
Parto instrumental	402 (12.1)	250 (10.4)	95 (14.7)	0.013	57 (21.6)	0.01	0.014

Los datos se expresan como medias ± desviación estándar o números (%).

IMC, índice de masa corporal; SG, semanas de gestación; pg, pregestacional; GP, ganancia de peso; SM, síndrome metabólico; CyCc, criterios Carpenter y Coustan; IADPSGc, criterios International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups; DMG, diabetes mellitus gestacional; NTG, normal tolerancia a la glucosa; RR, riesgo relativo; IC, intervalo de confianza.

**TABLA 3.2.** Características del desarrollo fetal (datos ecográficos) y del recién nacido, clasificado en función del IMC (kg/m<sup>2</sup>) pregestacional.

	Todas	<25 kg/m <sup>2</sup>	25-29.9 kg/m <sup>2</sup>	p 25-29.9 vs <25kg/m <sup>2</sup>	≥30 kg/m <sup>2</sup>	p ≥30 vs <25 kg/m <sup>2</sup>	p ≥25 vs <25 kg/m <sup>2</sup>
N	3312	2398 (72.4)	649 (19.6)		265 (8.0)		
Crecimiento fetal							
EG en el 2º trimestre	20.3 ± 3.8	20.2 ± 1.5	20.5 ± 8.1	0.179	20.4 ± 1.2	0.151	0.165
Diámetro biparietal (cm)	4.9 ± 1.0	4.9 ± 1.2	4.8 ± 0.9	0.185	4.9 ± 0.6	0.866	0.234
CA (cm)	15.6 ± 1.5	15.5 ± 1.8	15.7 ± 1.8	0.678	15.6 ± 1.5	0.222	0.362
Longitud del fémur (cm)	3.3 ± 0.7	3.3 ± 0.4	3.3 ± 0.4	0.377	3.5 ± 1.9	0.001	0.029
CIN para EG n (%)	2882(87)	2096(87.4)	554 (85.5)	0.016	230(86.8)	0.067	0.048
EG at 3º trimestre	32.1 ± 5.7	32.2 ± 6.7	32.0 ± 1.0	0.549	32.0 ± 1.2	0.197	0.468
Diámetro biparietal (cm)	8.2 ± 2.1	8.3 ± 2.4	8.2 ± 1.0	0.800	8.2 ± 0.4	0.788	0.723
CA (cm)	28.1 ± 2.6	27.9 ± 2.5	28.6 ± 2.5	0.034	28.5 ± 2.0	0.001	0.025
Longitud del fémur (cm)	6.2 ± 1.5	6.2 ± 1.8	6.1 ± 0.3	0.809	6.1 ± 0.4	0.980	0.791
Estimación peso (g)	1968 ± 269	1956 ± 263	1991 ± 277	0.011	2019 ± 295	0.002	0.0001
CIN para EG n (%)	2931 (86.5)	2086 (87)	558 (86)	0.049	226(85.3)	0.035	0.019
Recién nacido							
EG (semanas)	39.2 ± 1.8	39.1 ± 1.9	38.2 ± 1.9	0.501	38.5 ± 1.1	0.964	0.339
Prematuridad (<37 SG)	199 (6.0)	94 (3.9)	64 (9.8)	0.001	41 (15.5)	0.0001	0.0001
Peso al nacer (g)	3201 ± 501	3170 ± 486	3242 ± 513	0.288	3307 ± 521	0.090	0.083
Peso al nacer > percentil 90	148 (4.2)	93 (3.8)	31 (4.8)	0.064	24 (9.1)	0.001	0.042
Peso al nacer < percentil 10	228 (6.9)	170 (7.1)	38 (5.9)	0.091	20 (7.5)	0.337	0.411
Score Apgar <7 al 1 min	120 (3.6)	75 (3.1)	17 (2.7)	0.387	28 (10.6)	0.190	0.202
Admisión a UCI neonatos	238 (7.2)	110 (4.6)	80 (12.3)	0.001	48 (18.1)	0.001	0.001

Los datos se expresan como medias ± desviación estándar o números (%). EG, edad gestacional; CA, circunferencia abdominal; CIN, crecimiento intrauterino normal; SG, semanas de gestación; UCI, unidad de cuidados intensivos.

**TABLA 3.3.** Relación entre peso excesivo ( $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) pregestacional, DMG y eventos obstétricos y neonatales, ajustado por paridad y etnia.

<i>Evento</i>	<i>OR</i>	<i>95% IC</i>	<i>p</i>
<b>Prematuridad &lt;37 SG</b>			
NO PE, No DMG	1		
DMG	0.742	0.437-1.258	0.267
PE	2.423	1.734-3.385	0.0001
No DMG	3.144	2.148-4.593	0.0001
DMG	1.161	0.539-2.369	0.639
<b>Peso al nacer &lt;percentil 10</b>			
NO PE, No DMG	1		
DMG	0.893	0.592-1.346	0.588
PE	1.116	0.816-1.536	0.453
No DMG	1.145	0.785-1.677	0.450
DMG	1.023	0.562-1.835	0.967
<b>Peso al nacer &lt;percentil 90</b>			
NO PE, No DMG	1		
DMG	0.979	0.569-1.682	0.937
PE	1.082	0.722-1.622	0.701
No DMG	1.116	0.711-1.689	0.952
DMG	1.362	0.663-2.798	0.401
<b>Score Apgar &lt;7 al 1 min</b>			
NO PE, No DMG	1		
DMG	0.827	0.452-1.514	0.539
PE	1.270	0.755-2.136	0.220
No DMG	1.273	0.672-2.413	0.284
DMG	1.363	0.544-3.423	0.511
<b>Admisión a UCI neonatos</b>			
NO PE, No DMG	1		
DMG	0.610	0.390-0.953	0.030
PE	2.929	2.154-3.983	0.0001
No DMG	4.051	2.735-6.106	0.0001
DMG	1.650	1.013-2.716	0.049
<b>Hipertensión gestacional</b>			
NO PE, No DMG	1		
DMG	0.658	0.394-1.100	0.110
PE	1.059	0.686-1.637	0.795
No DMG	0.738	0.347-1.531	0.403
DMG	1.229	0.717-2.107	0.454
<b>Cesáreas</b>			
NO PE, No DMG	1		
DMG	0.419	0.310-0.566	0.001
PE	1.528	1.187-1.967	0.001
No DMG	1.932	1.393-2.679	0.0001
DMG	1.050	0.701-1.575	0.724
<b>Parto instrumental</b>			
NO PE, No DMG	1		
DMG	1.218	0.906-1.636	0.191
PE	1.349	1.036-1.755	0.026
No DMG	1.540	1.077-2.201	0.010
DMG	1.071	0.714-1.626	0.404

PE, peso excesivo; DMG, diabetes mellitus gestacional; SG, semanas de gestación; UCI, unidad de cuidados intensivos.

#### 4. ESTUDIO 4

En la **Tabla 4.1** se muestran las características demográficas y clínicas de ambas cohortes al inicio. Las características entre ambas cohortes fueron similares, excepto en historia familiar de SM, que fue más frecuente en las mujeres del GI que en las del GC (102 (23.5%) vs. 81 (18.4%);  $p < 0.01$ ). En cuanto a las características basales de las mujeres perdidas antes del cribado de DMG, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos, ni tampoco entre estas y las mujeres que sí que fueron analizadas (**Tabla 4.2**).

En la **Tabla 4.3** se muestran los datos sobre los patrones dietéticos y la evolución de estos a lo largo de la gestación del GC y GI. El cumplimiento de la intervención nutricional fue apropiado según indicaron los cuestionarios nutricionales y los niveles de biomarcadores. Los niveles de hidroxitirosol en orina y tocoferol en plasma fueron similares en ambos grupos al inicio ( $p < 0.05$ ). A las 24-28 SG, los niveles de hidroxitirosol en el GI aumentaron hasta 281 mcg/L (95% IC: 193-338) y disminuyeron hasta -66 mcg/L (95% IC: -158-44) en el GC ( $p < 0.001$ ). Los niveles de tocoferol también aumentaron hasta 6 nmol/L (95% CI: 2-123) en el GI ( $p < 0.001$ ) y disminuyeron hasta -56 nmol/L (95% CI: -124-1) en el GC ( $p < 0.05$ ).

La **Tabla 4.4** muestra información sobre los eventos maternos y neonatales. Ciento setenta y siete mujeres fueron diagnosticadas con DMG: 103 (23.4%) mujeres en el GC y 74 (17.1%) en el GI,  $p < 0.01$ . El OR crudo de tener DMG en el GI fue de 0.67 (95% CI 0.48-0.93;  $p < 0.020$ ). Comparado con el GC, el GI tuvo significativamente menores niveles de GBP (4.7 + 0.4 mmol/L vs. 4.8 + 0.4 mmol/L;  $p < 0.001$ ), glucemia a las 2 horas de la sobrecarga (5.9 + 1.3 mmol/L vs. 6.1 + 1.5 mmol/L;  $p < 0.042$ ), HbA1c (30 + 0.9 mmol/mol vs. 32 + 0.9 mmol/mol;  $p < 0.001$ ) y HOMA-IR (2.0 + 1.4 vs. 2.2 + 2.6;  $p < 0.045$ ) a las 24-28 SG. Tanto la GBP como los niveles de HbA1c permanecieron significativamente más bajos en el GI a las 36-38 SG (4.1 + 0.4 mmol/L vs. 4.3 + 0.4 mmol/L;  $p < 0.003$  y 33 + 0.8 mmol/mol vs. 34 + 0.9 mmol/mol;  $p < 0.0001$ , respectivamente). La GPg en el GI fue significativamente más baja en la 24-28 SG (7.1 + 3.7 kg vs. 7.7 + 4.2;  $p < 0.02$ ) y en la 36-38 SG (11.7 + 6.8 kg vs. 12.2 + 6.4;  $p < 0.03$ ). Comparadas al GC, menos mujeres de las diagnosticadas con DMG en el GI necesitaron tratamiento con insulina (14 (19%) vs. 33 (32%);  $p < 0.002$ ], con un OR crudo de 0.44

(95% IC: 0.26-0.73;  $p < 0.002$ ). También hubo una disminución significativa en el GI del número de episodios de ITU necesitando tratamiento antibiótico (24 (5.5%) vs. 60 (13.6%);  $p < 0.001$ ), y de cesáreas de emergencia (9 (15%) vs. 31 (51.7%);  $p < 0.001$ ). El GI tuvo tasas significativamente menores de prematuridad (5 (1.2%) vs. 17 (3.8%);  $p < 0.02$ ), recién nacidos GEG (4 (0.9%) vs. 18 (4.1%);  $p < 0.006$ ) y PEG (5 (1.2%) vs. 25 (5.7%);  $p < 0.001$ ).

**TABLA 4.1. Características de la muestra estudiada, clasificadas según grupos.**

	CONTROL (n=440)	INTERVENCIÓN (n=434)
Edad (años)	32.73 $\pm$ 5.27	33.03 $\pm$ 5.01
Etnia		
Caucásica	291 (66.1)	296 (68.2)
Hispanas	131 (29.8)	128 (29.5)
Otras	18 (3.8)	10 (2.3)
Historia familiar de		
Diabetes mellitus tipo 2	105 (23.9)	113 (26.0)
SM ( >2 componentes)	81 (18.4)	102 (23.5) <sup>a</sup>
Historia de DMG previa	13 (2.9)	12 (2.7)
Historia de abortos previos	138 (31.4)	149 (32.3)
Nivel educativo		
Primaria	48 (10.9)	29 (6.7)
Secundaria	172 (39.1)	189 (43.5)
Universitarios	215 (48.9)	213 (49.1)
Desconocido	5 (1.1)	3 (0.7)
Empleo	331 (75.2)	343 (79.0)
Número de embarazos		
Primíparas	180 (40.9)	198 (45.6)
Segundo embarazo	142 (32.3)	139 (32.0)
>2 embarazos	118 (26.8)	97 (22.4)
Hábito tabáquico		
Nunca	246 (55.9)	231 (53.2)
Actual	33 (7.5)	39 (9.0)
Edad gestacional (semanas) basal	12.1 $\pm$ 0.6	12.1 $\pm$ 0.3
Peso (kg)		
Pregestacional	61.4 $\pm$ 11.6	60.1 $\pm$ 9.9
Basal	63.5 $\pm$ 11.9	62.2 $\pm$ 10.1
Ganancia de peso	2.18 $\pm$ 3.24	1.91 $\pm$ 2.73
IMC (kg/m <sup>2</sup> )		
Pregestacional	23.3 $\pm$ 4.0	22.9 $\pm$ 3.5
Basal	24.1 $\pm$ 4.1	23.7 $\pm$ 3.7
Presión arterial sistólica (mm Hg)	107 $\pm$ 11	107 $\pm$ 11
Presión arterial diastólica (mm Hg)	65 $\pm$ 12	66 $\pm$ 9
Glucemia basal (mmol/L)	4.5 $\pm$ 0.3	4.5 $\pm$ 0.3
HbA1c %	5.1 $\pm$ 0.2	5.1 $\pm$ 0.3
mmol/mol	32 $\pm$ 0.8	32 $\pm$ 0.9
TSH (mUI/mL)	1.9 $\pm$ 1.2	2.0 $\pm$ 1.4
Escore MEDAS	4.84 $\pm$ 1.74	4.95 $\pm$ 1.66
Escore de Nutrición	0.52 $\pm$ 3.21	0.38 $\pm$ 3.18
Escore de actividad física ( $\geq 0$ )	58 (13.2)	41 (9.4)

Los datos se expresan como medias  $\pm$  desviación estándar o números (%).

SM, síndrome metabólico; DMG, diabetes mellitus gestacional; IMC, índice de masa corporal; MEDAS score, 14-point Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS); Actividad física  $\geq 0$  definido por andar  $> 5$  días/semana (Score 0: Al menos 30 min; Score +1:  $> 60$  min; Score -1:  $< 30$  min) y por subir escaleras (pisos/día)  $> 5$  días a la semana (Score 0: entre 4 y 16; Score +1:  $> 16$ ; Score -1:  $< 4$ ).

<sup>a</sup>  $p < 0.05$  marcan diferencias entre grupos.

**TABLA 4.2. Características de la muestra de mujeres perdidas en el seguimiento, clasificadas según grupos.**

	Control (n=60)	Intervención (n=66)
Edad (años)	32.88 ± 5.38	33.44 ± 5.09
Etnia		
Caucásica	46 (76.7)	45 (68.2)
Hispanas	13 (21.7)	15 (22.7)
Otras	1 (1.6)	6 (9.1)
Historia familiar de		
Diabetes mellitus tipo 2	5 (8.3)	5 (7.6)
SM ( >2 componentes)	16 (26.7)	15 (22.7)
Historia de DMG previa	2 (3.3)	2 (3.0)
Historia de abortos previos	23 (38.3)	24 (36.4)
Nivel educativo		
Primaria	7 (11.7)	5 (7.6)
Secundaria	25 (41.6)	29 (43.9)
Universitarios	25 (41.6)	31 (47.0)
Desconocido	3 (5.0)	1 (1.5)
Empleo	49 (81.7)	44 (66.7)
Número de embarazos		
Primíparas	38 (63.3)	33 (50.0)
Segundo embarazo	16 (26.7)	19 (28.8)
>2 embarazos	6 (10.0)	14 (21.2)
Hábito tabáquico		
Nunca	35 (58.3)	37 (56.1)
Actual	4 (6.7)	5 (7.6)
Edad gestacional (semanas) basal	12.1 ± 0.6	12.1 ± 0.3
Peso (kg)		
Pregestacional	62.6 ± 11.5	61.1 ± 12.3
Basal	64.5 ± 11.7	63.8 ± 12.4
Ganancia de peso	1.93 ± 2.43	2.04 ± 2.31
IMC (kg/m <sup>2</sup> )		
Pregestacional	23.3 ± 3.9	22.7 ± 4.1
Basal	24.0 ± 4.0	23.7 ± 4.2
Presión arterial sistólica (mm Hg)	106 ± 10	108 ± 10
Presión arterial diastólica (mm Hg)	66 ± 10	65 ± 9
Glucemia basal (mmol/L)	4.5 ± 0.3	4.5 ± 0.3
HbA1c %	5.3 ± 0.4	5.1 ± 0.1
mmol/mol	33 ± 1.0	34 ± 0.7
TSH (mUI/mL)	1.7 ± 1.2	1.7 ± 1.1
Escore MEDAS	4.9 ± 1.7	5.0 ± 1.9
Escore de Nutrición	0.2 ± 3.5	0.4 ± 3.5
Escore de actividad física (≥0)	6 (10.0)	4 (6.1)

Los datos se expresan como medias ± desviación estándar o números (%).

SM, síndrome metabólico; DMG, diabetes mellitus gestacional; IMC, índice de masa corporal; MEDAS score, 14-point Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS); Actividad física ≥0 definido por andar >5 días/semana (Score 0: Al menos 30 min; Score +1: >60 min; Score -1: <30 min) y por subir escaleras pisos/día >5 días a la semana (Score 0: entre 4 y 16; Score +1: >16; Score -1: <4).

No se encontraron diferencias entre ambos grupos, ni entre las mujeres perdidas al seguimiento y las que fueron incluidas y analizadas en el estudio.

TABLA 4.3. Adherencia a la intervención.

		Basal	24-28 SG	36-38 SG
AOVE (ml/día)	Grupo Control	22 ± 19	26.1 ± 21.1	30.1 ± 22.5 <sup>&amp;</sup>
	Grupo Intervención	29 ± 23	32.3 ± 21.0 <sup>c</sup>	38.9 ± 25.5 <sup>c,c</sup>
Pistachos/frutos (día/semanas)	Grupo Control	1.5 ± 2.2	1.3 ± 2.2	2.2 ± 2.9
	Grupo Intervención	1.3 ± 2.0	3.9 ± 2.7 <sup>c</sup>	3.4 ± 2.7 <sup>c,c</sup>
Escore de Nutrición	Grupo Control	0.5 ± 3.2	1.1 ± 3.6	3.4 ± 3.7 <sup>c</sup>
	Grupo Intervención	0.4 ± 3.2	4.2 ± 3.2 <sup>c</sup>	6.2 ± 3.5 <sup>c,c</sup>
Escore MEDAS	Grupo Control	4.84 ± 1.74	5.81 ± 1.62	6.66 ± 1.77 <sup>c</sup>
	Grupo Intervención	4.95 ± 1.66	7.50 ± 1.48 <sup>c</sup>	7.81 ± 1.89 <sup>c,c</sup>
Actividad física ≥0 n (%)	Grupo Control	58 (13.2)	29 (6.6)	17 (3.8) <sup>c</sup>
	Grupo Intervención	41 (9.4)	29 (6.7)	22 (5.1) <sup>c</sup>

Los datos se expresan como medias ± desviación estándar o números (%)

AOVE, aceite de oliva virgen extra; MEDAS score, 14-point Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS); Actividad física ≥0 definido por andar >5 días/semana (Score 0: Al menos 30 min; Score +1: >60 min; Score -1: <30 min) y por subir escaleras pisos/día >5 días a la semana (Score 0: entre 4 y 16; Score +1: >16; Score -1: <4).

<sup>c</sup> p<0.001 marca diferencias entre grupos (T-test); <sup>&</sup> p<0.05 y <sup>c</sup> p<0.001 expresan diferencias en los patrones respecto a los datos basales (ANOVA).

TABLA 4.4. Eventos obstétricos y neonatales.

	CONTROL (n=440)	INTERVENCIÓN (n=434)
<b>Eventos Maternos</b>		
DMG	103 (23.4)	74 (17.1) <sup>b</sup>
SOG 75g a las 24-28 SG		
Glucemia basal mmol/L	4.8 ± 0.4	4.7 ± 0.4 <sup>c</sup>
Glucemia a la 1 h mmol/L	6.9 ± 1.8	6.9 ± 1.7
Glucemia a las 2 h mmol/L	6.1 ± 1.5	5.9 ± 1.3 <sup>a</sup>
HbA1c (%) a las 24-28 SG	5.1 ± 0.3	4.9 ± 0.3 <sup>c</sup>
mmol/mol	32 ± 0.9	30 ± 0.9 <sup>c</sup>
HbA1c (%) a las 36-38 SG	5.3 ± 0.3	5.2 ± 0.2 <sup>c</sup>
mmol/mol	34 ± 0.9	33 ± 0.8 <sup>c</sup>
Glucemia basal 36-38 SG mmol/L	4.3 ± 0.4	4.1 ± 0.4 <sup>c</sup>
Insulina sérica basal mU/ml		
24-28 SG	9.4 ± 5.7	9.1 ± 6.8
36-38 SG	10.5 ± 9.6	10.0 ± 9.9
HOMA-IR		
24-28 SG	2.2 ± 2.6	2.0 ± 1.4 <sup>a</sup>
36-38 SG	2.3 ± 2.7	2.0 ± 2.3
Tratamiento de la DMG		
Nutricional	70 (65.4)	60 (81.0)
Insulina (total)	33 (32.0)	14 (19.0) <sup>b</sup>
Bolo	6 (5.8)	1 (1.4)
Basal	23 (22.3)	12 (16.2)
Bolo/Basal	4 (3.9)	1 (1.4)
Ganancia de peso (kg) a las 24-28 SG	7.7 ± 4.2	7.1 ± 3.7 <sup>a</sup>
Ganancia de peso (kg) a las 36-38 SG	12.2 ± 6.4	11.7 ± 6.8 <sup>a</sup>
PA sistólica (mm Hg) a las 24-28 SG	105 ± 11	105 ± 11
PA diastólica (mm Hg) a las 24-28 SG	63 ± 9	63 ± 10
PA sistólica (mm Hg) a las 36-38 SG	112 ± 13	112 ± 11
PA diastólica (mm Hg) a las 36-38 SG	72 ± 9	73 ± 9
Hipertensión inducida por el embarazo	19 (4.3)	13 (3.0)
Preeclampsia	11 (2.5)	7 (1.6)
Albuminuria	6 (1.4)	2 (0.5)
Infección de tracto urinario	60 (13.6)	24 (5.5) <sup>c</sup>
Parto		
Eutócico	312 (70.9)	316 (75.1)
Instrumental	68 (15.5)	58 (11.1)
Cesárea	60 (13.6)	60 (13.8)
De emergencia	31 (51.7)	9 (15) <sup>c</sup>
<b>Eventos neonatales</b>		
Edad gestacional al nacer (semanas)	39.6 ± 1.4	39.6 ± 1.2
≤ 37	17 (3.8)	5 (1.2) <sup>a</sup>
≤ 34	4 (0.9)	0
Peso al nacer (g)	3215 ± 480	3250 ± 391
Centil	54.5 ± 35.4	49.4 ± 27.2
Estatura (cm)	49.0 ± 2.8	49.2 ± 2.1
Centil	39.0 ± 28.2	40.1 ± 28.6
GEG >4.000 g	18 (4.1)	4 (0.9) <sup>c</sup>
>4.500 g	2 (0.5)	0
PEG <2.500 g	25 (5.7)	5 (1.2) <sup>c</sup>
PH cordón	7.27 ± 0.16	7.28 ± 0.07
≤ 7	2 (0.5)	1 (0.2)
Apgar Score al 1min	8.8 ± 0.8	8.8 ± 0.7
< 7	6 (1.4)	4 (0.9)
Apgar Score al 5 min	10.0 ± 3.2	10.0 ± 3.5
< 7	0	0
Neonatal		
Hipoglucemia	9 (2.0)	3 (0.7)
Síndrome del distrés respiratorio	4 (0.9)	3 (0.7)
Hiperbilirrubinemia	31 (7.9)	22 (5.1)
UCI neonatos	14 (3.2)	8 (1.8)

DMG, diabetes mellitus gestacional; SOG, sobrecarga oral de glucosa; SG, semanas de gestación; PA, presión arterial; GEG, grande para la edad gestacional; PEG, pequeño para la edad gestacional; UCI, unidad de cuidados intensivos.

<sup>a</sup>  $p < 0.05$ , <sup>b</sup>  $p < 0.01$  and <sup>c</sup>  $p < 0.001$  marcan diferencias entre grupos.



En la **Tabla 4.5** se muestra el análisis multivariante de regresión logística de las variables que fueron significativamente diferentes en el estudio binario. El GI fue asociado a un menor riesgo de DMG, con OR de 0.70 (95% IC: 0.49-0.98;  $p < 0.04$ ) ajustado por Modelo 4 y de 0.71 (95% IC: 0.49-0.99;  $p < 0.05$ ) ajustado por Modelo 5

**TABLA 4.5. Análisis multivariante. Datos crudos y ajustados por la probabilidad de eventos adversos en el grupo de intervención.**

	Brutos		Modelo 1		Modelo 2		Modelo 3	
	OR	95% IC	OR	95% IC	OR	95% IC	OR	95% IC
DMG	0.67	0.48-0.93 <sup>a</sup>	0.66	0.47-0.93 <sup>b</sup>	0.70	0.50-0.99 <sup>a</sup>	0.67	0.48-0.93 <sup>a</sup>
DMG TI	0.41	0.22-0.77 <sup>b</sup>	0.42	0.22-0.79 <sup>c</sup>	0.45	0.24-0.86 <sup>b</sup>	0.40	0.21-0.76 <sup>b</sup>
ITU	0.44	0.26-0.73 <sup>b</sup>	0.43	0.26-0.72 <sup>c</sup>	0.46	0.27-0.76 <sup>b</sup>	0.43	0.26-0.72 <sup>c</sup>
Prematuridad	0.34	0.12-0.93 <sup>a</sup>	0.33	0.12-0.93 <sup>a</sup>	0.41	0.14-1.15	0.34	0.12-0.94 <sup>a</sup>
PEG	0.21	0.08-0.57 <sup>b</sup>	0.21	0.08-0.56 <sup>c</sup>	0.22	0.08-0.61 <sup>b</sup>	0.22	0.08-0.59 <sup>b</sup>
GEG	0.25	0.08-0.76 <sup>b</sup>	0.25	0.08-0.77 <sup>b</sup>	0.28	0.09-0.86 <sup>b</sup>	0.23	0.07-0.71 <sup>b</sup>
CS EMER	0.27	0.13-0.59 <sup>c</sup>	0.26	0.12-0.56 <sup>c</sup>	0.27	0.13-0.59 <sup>c</sup>	0.28	0.13-0.60 <sup>c</sup>

OR, Odds ratio. 95% IC, intervalo de confianza.

Modelo 1, ajustado por edad (continua), etnia y paridad; Modelo 2, ajustado por IMC(continua); Modelo 3, ajustado por historia personal, gestacional y familiar, hábito tabáquico(categoría: nunca, previo o durante la gestación).

DMG, diabetes mellitus gestacional; DMG TI, DMG tratada con insulina; ITU, Infección de tracto urinario; PEG, pequeño para la edad gestacional; GEG, grande para la edad gestacional; CS EMER, cesáreas de emergencia.

<sup>a</sup>  $p < 0.05$ , <sup>b</sup>  $p < 0.01$  y <sup>c</sup>  $p < 0.001$ .



## V. Discusión.



Los resultados del estudio dónde se evaluó la presencia de DGp en mujeres con antecedentes de DMG sugieren que, a pesar de que el empleo de los nuevos criterios diagnósticos de IADPSG, respaldados por IADPSG (20) y la OMS (17), implican la identificación de un mayor número de mujeres con DMG y, por lo tanto, el aumento del número de mujeres que necesitan ser evaluadas postparto, esto no afectó de forma negativa al número de mujeres que asistieron al cribado postparto.

Nuestros datos muestran que las tasas de asistencia al cribado postparto son muy similares tanto en el grupo de las identificadas con DMG por los CyCc como los de IADPSGc. Las tasas siguen siendo elevadas tras la adopción de los IADPSGc, superando el 80% de asistencia en ambos grupos. Las tasas obtenidas en nuestro centro son más elevadas que las obtenidas en otras zonas de España, dónde las tasas no superan el 66% (105,223), y en otros países, donde las tasas no superan el 50% (109-111).

Las altas tasas obtenidas en nuestro entorno podrían tener diversas explicaciones. Una de ellas podría ser el método empleado para realizar el cribado postparto. Mientras que en la actualidad las cifras de las mujeres que asisten al cribado postparto son altas, antes de 2007, cuando aún se empleaba la SOG, las tasas no superaban el 65%. En otros estudios, también desarrollados en población española, obtuvieron datos muy semejantes (223). De igual manera, en un estudio desarrollado en Reino Unido, pasaba algo similar. Mientras que utilizando la SOG como método de cribado postparto las tasas de asistencia era del 49%, estas cifras incrementaron hasta el 62% cuando se empezó a emplear la HbA1c (108). Esto podría ser indicativo de la inconveniencia que supone para muchas mujeres el someterse a la SOG, y así ha sido evidenciando en numerosos estudios (89- 92,108-111,116,224).

La importancia de reevaluar a estas mujeres después del embarazo es incuestionable; sin embargo, muchos estudios revelan la baja asistencia a la evaluación postparto. Implementar un sistema de cribado fácil, que ahorre tiempo y sea costo-efectivo es sin duda necesario con el fin de capturar el máximo número de mujeres posibles con riesgo de desarrollar DM2 postparto (91,99) . La mejora en las tasas de asistencia a la evaluación postparto tras cambiar la herramienta de cribado empleada, de la SOG a la HbA1c, indica que el empleo de esta última puede resultar más atractivo para las

mujeres ya que no conlleva a una pérdida de tiempo importante (103-107). Debido a lo imperativo que es que estas mujeres asistan al cribado postparto, se han explorado distintas estrategias para intentar incrementar las tasas de asistencia con distintos resultados (91-93).

Otra explicación posible para las altas tasas que se obtuvieron en nuestro centro es la eficiencia de la Unidad de Diabetes Gestacional del HCSC. Esta unidad está especializada en el seguimiento y tratamiento de las mujeres con DMG. A la vez que se les proporciona un tratamiento competente, se ayuda a concienciar a estas mujeres sobre los riesgos que implican la DMG en el postparto y de la importancia de continuar el seguimiento y tratamiento incluso después de haber dado a luz, lo cual es especialmente importante si se tiene planeado tener otro embarazo en el futuro (40). De hecho, informar a las mujeres con DMG de la importancia de continuar con un seguimiento regular en el postparto es algo fundamental, que sin embargo se pasa por alto en algunas ocasiones (100). Algunas de las mujeres que no asisten al cribado postparto no lo hacen por falta de conocimiento de la importancia de hacerlo (109).

Por otro lado, los resultados obtenidos en este estudio también indican que, a pesar del cambio de los criterios diagnósticos para la DMG, utilizando unos que son más estrictos que los anteriores, el porcentaje de mujeres con DGp fue similar tanto en las del grupo de CyCc como de IADPSGc. La presencia de DGp en el grupo de CyCc fue del 29.5% y en el grupo de IADPSGc del 32.3%. Pese a que las tasas son muy similares, hay que tener en cuenta que en el grupo de IADPSGc se evaluaron a un mayor número de mujeres que en el de CyCc. Estos datos podrían indicar que la utilización de los IADPSGc en el diagnóstico de DMG ayuda a identificar a mujeres con DGp que habrían pasado desapercibidas utilizando los CyCc. Estos resultados además indican que el no realizar la SOG no implica una disminución de las tasas de mujeres identificadas con una anormal homeostasis de glucosa y, por lo tanto, tampoco una disminución del número de mujeres identificadas con riesgo de desarrollar DM2 en el futuro. De hecho, en un estudio donde se comparó la presencia de DGp utilizando la SOG o la combinación de HbA1c con GBP, se encontraron resultados muy similares a los nuestros empleando esta última (45.9% y 46.8% respectivamente), con una sensibilidad del 83% y un valor predictivo del 81% (105). En el informe de 2009 del *Comité Internacional de Expertos* se determinó que unos niveles de HbA1c  $\geq 5.7$

podrían predecir el riesgo de DM2 a los 10 años (225). Además, en una investigación reciente, donde se evaluó la utilidad de la HbA1c en la predicción del desarrollo de diabetes en mujeres con DMG, se asociaron unos valores  $\geq 5.4\%$  con un riesgo 5.5 veces mayor de desarrollar diabetes, donde estos valores de Hb1Ac mostraron tener una alta especificada y alto valor predictivo para diabetes (226).

De igual manera, Benaiges y col. evaluaron el papel de la HbA1c como método de cribado en el periodo postparto (106). Encontraron que con la SOG se identificarían un 7.1% de mujeres con prediabetes, frente al 10.6% utilizando la HbA1c. A pesar de que el “gold standard” para la identificación de la presencia de diabetes y prediabetes sería el empleo de la SOG, claramente realizarla presenta inconvenientes para las madres. Además, el problema añadido de realizar la SOG es que las personas están sujetas a una gran variabilidad. Como alternativa a la SOG, también se ha propuesto realizar la HbA1c de forma conjunta con la medición del PC como test sensible para la detección de la prediabetes y diabetes en el postparto (227).

Una de las explicaciones propuestas para justificar la baja asistencia al cribado postparto utilizando la SOG, es el inconveniente que presenta el ayuno para las mujeres. No obstante, las tasas elevadas de asistencia al cribado postparto obtenidas en este estudio indican que el ayuno necesario para medir la GBP no supuso un problema en nuestra población de estudio. En algunos casos, se podría ofrecer realizar la SOG a elección de las mujeres que así lo desearan para un estudio más profundo. Sin embargo, es importante considerar el volumen de trabajo y gasto añadido de recursos sanitarios que esto supondría para el Laboratorio Central.

El riesgo de que las mujeres que tuvieron DMG desarrollen DM2 es 7.7 veces más alto que las mujeres que no la tuvieron, y los resultados mostrados en este estudio revelan que claramente existen alteraciones en la homeostasis de glucosa postparto tan temprano como a las 12 semanas postparto, en línea con los resultados de otros estudios (73). Por ello es fundamental que estas mujeres, sobre todo aquellas con más FRs de desarrollar DM2 (78), reciban intervención en el estilo de vida para prevenir o retrasar el desarrollo de esta enfermedad, lo cual, por otro lado, ha demostrado ser efectivo (83,86). Esto debe hacerse primeramente, con el fin de detectar mujeres en riesgo y diseñar estrategias para prevenir una posible progresión hacia una DM2 y ECV. En

segundo lugar, para permitir que las mujeres que tienen planeado tener otro embarazo en el futuro, lo hagan en las mejores condiciones posibles, y así intentar prevenir una DMG en el siguiente embarazo, ya que tener antecedentes de DMG es un FR importante para desarrollar DMG en embarazos sucesivos. El cumplimiento de un estilo de vida saludable, tanto en cuanto a la alimentación como a la realización de ejercicio físico, es imprescindible. Lo ideal es que las mujeres mantengan los hábitos saludables obtenidos durante el embarazo, incluso después de haber dado a luz. Este aspecto es de cumplimiento necesario, sobretudo en mujeres que tienen obesidad abdominal y son mayores de 34 años de edad.

Nuestro estudio confirma resultados de estudios previos donde el IMCpg. parecía ser el FR modificable más importante asociado a la DMG y a la presencia de DGp (40,49,131). Por lo tanto, la primera visita postgestacional es una oportunidad ideal para instar a las mujeres con sobrepeso u obesidad a tener como objetivo principal la pérdida de peso, intentando alcanzar una pérdida de al menos un 5% por debajo del Ppg., y así intentar evitar desarrollar DMG en el siguiente embarazo o DM2 en el período postparto. La intervención nutricional y/o farmacológica de estas mujeres ha demostrado ser beneficiosa en la prevención del desarrollo de desórdenes glucémicos y de DM2 (86, 228) y, de hecho, ha demostrado reducir el riesgo de desarrollar DM2 en 2.81 puntos tras 6 meses de intervención (229). Un estudio reciente ha encontrado asociaciones entre mujeres con antecedentes de DMG y peor estilo de vida. En estas mujeres, parece que la elección de alimentos saludables es pobre y el consumo calórico es mayor que las que no tuvieron DMG, y esto se correlacionó con más frecuencia de obesidad y RI (230). Estos resultados confirman la necesidad de intervenir a todas las mujeres con antecedentes de DMG, y orientarlas hacia un estilo de vida saludable.

Este estudio tiene algunas limitaciones. Las cohortes estudiadas no son paralelas, lo que hace posible que los cambios en las tasas de presencia de DGp puedan ser debidas a las potenciales diferentes tendencias temporales existentes en cuanto a hábitos alimentarios y estilo de vida asociados al sobrepeso u obesidad y al SM (218,231). Sin embargo, la adherencia a la DietMed parece haber aumentado recientemente, como ha sido evidenciado por los resultados del Escor de DietMed y Nutrition en el grupo de IADPSGc. Esta mejora en hábitos alimentarios puede ser derivado de la influencia que ha tenido los resultados del estudio PREDIMED en la población española (194). Otra



limitación del estudio es el hecho de que no comparamos el uso de la SOG con la de la combinación de HbA1c-GBP y su influencia en el cribado postparto. Esto no ha sido posible ya que desde 2007 no se utiliza la SOG en este cribado en el HCSC.

Además de evaluar la presencia de DGp y, por lo tanto, del riesgo de desarrollar DM2 en mujeres que tuvieron DMG, el estudio siguiente valoró el potencial riesgo de ECV en estas mismas mujeres. Tras evaluar la presencia de SIR en mujeres que tuvieron DMG, se determinó que una proporción elevada de mujeres están en riesgo de desarrollar ECV. Se encontró que, en ambos grupos (CyCc e IADPSGc), los datos respecto al riesgo de ECV son muy similar, donde más del 60% de estas mujeres tenían al menos un factor de riesgo de ECV ligado a la RI. No obstante, los resultados también revelaron que el empleo de los IADPSGc ayuda a identificar a un mayor número de mujeres con SIR postparto.

Esto podría deberse a que estos criterios identifican a una mayor proporción de mujeres con RI asociados a valores de GBP más elevados. De hecho, cuando comparamos componentes del SIR sin la variable HOMA-IR, es decir, únicamente el  $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$  o su combinación con  $PC \geq 89.5 \text{ cm}$ , las tasas eran muy similares en ambos grupos de mujeres. Sin embargo, cuando se incluyó la variable HOMA-IR alterada, sí se encontraron diferencias entre el grupo de CyCc e IADPSGc, siendo significativamente mayor el SIR en el grupo de IADPSGc.

Datos de un estudio previo realizado en nuestro área sanitaria, revelaron que, en comparación con los CyCc, los IADPSGc permiten una mayor detección de mujeres con glucosa basal alterada, lo cual es un indicador de RI (33). Esto también está respaldado por los resultados obtenidos en nuestro estudio, donde los niveles de insulina basal fueron significativamente más elevados en las mujeres que tenían SIR en el grupo de IADPSGc que en el de CyCc.

Las mujeres con SIR en el grupo IADPSGc tuvieron un perfil cardiovascular menos favorable que las del grupo de CyCc, y por lo tanto tenían una salud más comprometida postparto. De hecho, el perfil inflamatorio de las mujeres con SIR en el grupo de IADPSGc fue también más desfavorable que en el grupo de CyCc. Nuevamente, esto puede ser otro indicativo de que las mujeres identificadas con DMG por los IADPSGc

tienen más RI que las identificadas por CyCc, y por lo tanto tienen un mayor riesgo de desarrollar ECV en el futuro.

Entre los FRs cardiovascular comunes en mujeres con antecedentes de DMG están, además de la hipertensión arterial y la dislipemia, el SM (62). Muchas de las evidencias existentes sobre el riesgo de desarrollar SM postparto son en mujeres diagnosticadas con DMG por los CyCc (64-66). Recientemente, y en línea con nuestros resultados, también se ha encontrado que las mujeres identificadas con DMG por los IADPSGc son mujeres que tienen riesgo de desarrollar enfermedades crónicas, encontrando que, respecto a las mujeres con NTG, las que tuvieron DMG tienen un riesgo 3 veces mayor de desarrollar SM postparto (116). Como se ha mencionado anteriormente, el empleo de los IADPSGc ayudan a identificar a mujeres con RI, más que si se empleasen los CyCc. Por lo tanto, es esperable que estas las mujeres diagnosticadas por IADPSGc presenten mayores tasas de SIR y, por consiguiente, más FR de desarrollar SM.

Por otro lado, los resultados de este estudio confirman las evidencias disponibles hasta la fecha, donde se describe la interrelación entre DMG y riesgo futuro de desarrollar SM y ECV (61-66). A pesar de que las mujeres en el grupo IADPSGc presentaron tasas mayores de SIR, ambos grupos de mujeres presentan resultados preocupantes tan temprano como las 12 semanas postparto. La presencia de PC patológico, así como la combinación de este con un  $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$  fue igual de alto en ambos grupos (aproximadamente 35% y 30%, respectivamente).

Dentro de este marco, en una investigación reciente, se ha revelado que las mujeres con historia de DMG tienen mayor RCV, lo cual fue determinando por el cociente de leptina/adiponectina, al ser dos hormonas que pueden emplearse como predictoras de RCV. Los resultados mostraron que el cociente leptina/adiponectina fue mayor en mujeres con DMG durante la gestación y en el postparto, en comparación con las mujeres que no tuvieron DMG (232). Por lo tanto, sobre las bases de las ideas e evidencias expuestas, se puede concluir que la necesidad de intervenir a las mujeres postparto es imperativa, independientemente de que se hayan diagnosticado con unos criterios u otros, dónde hay que centrar la intervención en el control de la ganancia de peso, lo cual ha demostrado ser efectivo previamente (233).

Desde la perspectiva del tratamiento de la DMG y sus implicaciones en las mejoras de eventos adversos obstétricos y neonatales en mujeres con PE, los resultados revelan asociaciones de tener un PE con un mayor riesgo de tener complicaciones maternas y neonatales, en concreto en relación a mayores tasas de DMG, prematuridad, peso al nacer >percentil 90, admisión de neonatos a la UCI, parto instrumental y cesáreas.

Tras ajustar por factores de confusión, se continuaron encontrando asociaciones entre PE y mayores tasas de prematuridad, admisión de neonatos a la UCI, parto instrumental y cesáreas. Sorprendentemente, los resultados de nuestro estudio muestran que estas complicaciones se reducen cuando coexisten PE y DMG, cuando esta última es tratada. De hecho, las mujeres con PE y DMG mostraron tener riesgos similares a las del grupo de referencia, Npm sin DMG. Atendiendo a estas consideraciones, se puede contemplar la idea de que el tratamiento de la DMG conlleva a una reducción de las complicaciones maternas y neonatales, lo cual está en línea con otros estudios (71,72), incluso cuando existe PE. Además, Npm con DMG tratada tuvieron tasas de admisión de neonatos a UCI y cesáreas significativamente menores en comparación con las Npm sin DMG. Según nuestros conocimientos, en toda la literatura disponible, hasta ahora este es el primer estudio que asocia el diagnóstico y tratamiento de la DMG con la reducción de eventos maternos y neonatales adversos en mujeres, independientemente del IMC. No obstante, recientemente se ha publicado un estudio donde el tratamiento nutricional de la DMG parecía estar asociado con menor riesgo de tener ciertos eventos adversos obstétricos y neonatales (234).

Las tasas de SBm y OBm encontradas en este estudio (19% y 8%, respectivamente) son bastante más bajas que las encontradas en el estudio HAPO (41,42), pero similares a las de otros estudios desarrollados en la misma área geográfica que la nuestra (40, 223), dónde se publica la prevalencia de PE en mujeres en edad fértil (220). En contraste al estudio HAPO, donde las mujeres con DMG no fueron tratadas, en nuestro estudio el principal fundamento del tratamiento de la DMG fue el de alcanzar un control glucémico óptimo, a través de cambios en el estilo de vida. El patrón dietético de la intervención nutricional empleada en el manejo de la DMG fue la DietMed, cuya base principal es la de consumir alimentos de baja densidad calórica y de bajo índice glucémico (33). Esto se consigue a través de la ingesta diaria de frutos secos y cereales integrales, a la vez que se evitan alimentos de alto índice glucémico. Las mujeres con

PE que siguieron estas recomendaciones tuvieron menos complicaciones obstétricas y neonatales que las PEm sin DMG. Estos beneficios pueden deberse a que el tratamiento haya podido afectar de forma indirecta y positiva en la GPg, lo cual ha demostrado en numerosos estudios estar también asociado al desarrollo de complicaciones materno-fetales (48-50). Sin embargo, no está claro si estos beneficios fueron derivados del control en la ganancia de peso que supuso esta intervención nutricional ya que, desgraciadamente, no hay datos disponibles posteriores al cribado de DMG en relación a la GPg en el grupo de mujeres que no tuvieron DMG y, por lo tanto, este aspecto no pudo ser analizado.

Como cabía esperar, los resultados del estudio revelan que tener PEpg. está asociado a etnia hispana, mayores tasas de historia familiar de SM (incluyendo la obesidad), antecedentes obstétricos de abortos, DMG y multiparidad (40). Tras ajustar por factores de confusión, el PEpg. siguió estando asociado a mayor riesgo de prematuridad, admisión de neonatos a UCI, parto instrumental y cesárea. Tener PEpg. fue asociado a tener más riesgo de prematuridad, de hasta 2.4 veces superior, llegando a ser 3.1 veces mayor en mujeres que no tuvieron DMG. Estos resultados están en sintonía con los publicados en otros estudios (34), donde tener OB aumentaba el riesgo de prematuridad (44,45), cesáreas (46) y admisión de neonatos a UCI (235).

La OB está ligada a la presencia de un estado pro inflamatorio, causada fundamentalmente por la producción de adipoquinas y citoquinas. Ambas hacen que el parto espontáneo sea más probable, ya que promuevan la maduración cervical y las contracciones, a través de la estimulación de prostaglandinas (44).

La probabilidad de parto instrumental y cesáreas es mayor en PEm, posiblemente en consecuencia al exceso de tejido adiposo en la pelvis, lo cual obstaculiza el canal del parto (236). También es posible que las PEm tienen una dilatación cervical más lenta (237), que en consecuencia conlleva a un parto más largo y a una mayor probabilidad de que la madre y el recién nacido sufran más complicaciones (235-237). De hecho, los descendientes de las PEm tienen un mayor riesgo de ser admitidos en la UCI, que podría deberse a la prematuridad y a la pérdida de bienestar fetal.

A pesar de que las evidencias disponibles asocian el PE con complicaciones materno fetales (35, 41-47, 51,52,54, 55) y sugieren que la obesidad es un FR independiente para estas (41, 42), dónde la combinación del PE con DMG parece empeorar estos eventos (38-40,51), los resultados de este estudio muestran unas menores tasas de prematuridad, partos instrumental, cesáreas y admisión del neonato a la UCI en mujeres con PEm con DMG que sin ella. En contraste con nuestros resultados, el tratamiento de la DMG en mujeres con una expresión leve de esta enfermedad sí que resultó en mejoras crecimiento fetal, dónde hubo una reducción de las tasas de PEG y de la masa grasa del neonato (238).

Siendo las evidencias tales, nos podemos aventurar a pensar que existe una posible asociación entre una DMG diagnosticada y tratada y mejoras en eventos obstétricos y neonatales. Debido a que las complicaciones de la madre y del recién nacido están positivamente correlacionadas con el nivel de hiperglucemia de la madre de manera lineal (19,37), estos beneficios pueden deberse a que las mujeres diagnosticadas con DMG recibieron un tratamiento específico, centrado en el control glucémico y de la ganancia de peso, diseñado para ellas de forma individual (56). Por contra, aquellas que no fueron diagnosticadas con DMG simplemente recibieron un seguimiento estándar. En este mismo contexto, existen dos investigaciones que evaluaron la frecuencia de las complicaciones perinatales en mujeres tratadas por DMG frente a las que recibieron un tratamiento estándar. Los resultados del primer estudio, que fue aleatorizado, revelaron que el tratamiento de la DMG estaba asociado a mejoras en complicaciones perinatales importantes, y también a la reducción significativa de frecuencia de recién nacidos GEG (22% vs 13%), recién nacidos >4.000 g (21% vs. 10%) y preeclampsia (18% vs. 12%) (71). Este estudio originó el siguiente, que fue multicéntrico y aleatorizado, dónde se evaluó el impacto de tratar una DMG leve, tanto con nutrición como con insulina. También se encontraron datos muy parecidos a los nuestros, dónde las tasas de ciertos eventos adversos obstétricos y neonatales se redujeron significativamente respecto a las mujeres que llevaron un seguimiento estándar. Entre ellas, peso medio al nacer (3302 vs. 3408 g), recién nacidos GEG(7.1% vs. 14.5%), cesáreas(26.9% vs. 33.8%) y desordenes hipertensivos, que contemplaba preeclampsia e hipertensión inducida por el embarazo (8.6% vs. 13.6%) (72).

En este sentido, la nutrición de la madre puede haber jugado un papel determinante. En una revisión reciente se evaluaron todas las evidencias disponibles sobre asociaciones de patrones alimentarios con eventos obstétricos y neonatales (239), dónde se determinó que algunos patrones alimentarios pueden beneficiar algunos de estos eventos, mientras que otros pueden ser perjudiciales. En cuanto a los desórdenes hipertensivos, las evidencias indican que determinados patrones dietéticos pueden tener un impacto sobre su incidencia. Por ejemplo, en un estudio realizado en Noruega en mujeres nulíparas, se encontró que una alimentación saludable, rica en frutas, verduras y aceites vegetales, disminuía el riesgo de preeclampsia, con un OR 0.72 (95% CI 0.62–0.85). Una adherencia baja a un patrón dietético de DietMed y alta a lo opuesto de ésta estaba asociada a una presión arterial aumentada durante la gestación, pero no con hipertensión inducida por el embarazo ni preeclampsia. No obstante, seguir un patrón dietético de DietMed en el periodo pregestacional sí que se ha asociado a menor riesgo de desarrollar hipertensión inducida por la gestación y preeclampsia, con un RR 0.58 (95% IC 0.42–0.81).

En cuanto a complicaciones para el recién nacido, las evidencias son variadas. Respecto a la prematuridad, la alimentación de la madre sí que demostró tener influencia sobre la incidencia de este evento. El seguir un patrón dietético de DietMed redujo la incidencia de partos prematuros con un OR 0.61 (95% IC 0.35–1.05), independientemente del IMC de la madre. En otro estudio, dónde se también se asoció la DietMed a la reducción del riesgo de parto prematuro, se encontró que el beneficio fue especialmente evidente en mujeres con sobrepeso y obesidad OR 0.7 (95% IC 0.6–0.9). Así mismo se encontró que un patrón dietético más occidental, alejado de lo que caracteriza a la DietMed, aumentaba el riesgo de parto pretérmino OR 1.30 (95% IC 1.13–1.49).

Sin embargo, en cuanto a otros eventos del recién nacido, los resultados son más dispares. En algunos casos, un patrón dietético determinado sí que podía ser asociado a algunos resultados del recién nacido, mientras que en otros aspectos no. En cuanto a recién nacidos PEG sí que se ha encontrado que ciertos patrones dietéticos disminuyen o aumentan el riesgo. El menor riesgo de recién nacido PEG se ha asociado a una alimentación saludable en las primeras etapas de la gestación, y a la adherencia alta a la DietMed.

A pesar de que el recién nacido GEG, y especialmente la macrosomía, es el evento neonatal más asociado al estado hiperglucémico de la madre, no existen estudios que hayan encontrado asociaciones entre patrones dietéticos concretos y la macrosomía. Sin embargo, sí que se ha asociado una dieta con carácter de bajo índice glucémico con la normalización del peso del recién nacido y menor peso al nacer (147).

Además del evidente beneficio fisiológico de intervenir una DMG, es muy importante, tanto en mujeres con riesgo alto de desarrollar DMG y como en quienes ya la han desarrollado, considerar el potencial beneficio psicológico, en relación a la percepción que tienen las mujeres sobre su salud, que la intervención conlleva, y la implicación de esta percepción, buena o mala, en la progresión futura de la DMG a una enfermedad crónica. La percepción que tienen las madres sobre su salud puede influir en el aumento de la morbilidad y mortalidad, pudiendo, por ejemplo, aumentar el riesgo de desarrollar DM2 en los que tienen una percepción negativa. En un estudio secundario del RADIEL, dónde se evaluó la influencia de una intervención nutricional sobre la percepción de la salud, se encontró un patrón de mejora en aquellas que recibieron intervención desde el primer trimestre hasta las 12 semanas postparto versus las que no, aunque no se encontraron diferencias significativas (240). A pesar de ello, hay que tener en cuenta, como incentivo adicional, no solo lo importante que es a corto plazo intervenir a las mujeres con DMG o con riesgo de desarrollarla, sino que también las potenciales implicaciones que esto puede tener a nivel psicológico y, en consecuencia, sobre el deterioro de la salud de estas mujeres a largo plazo, por ejemplo, en el desarrollo futuro de DM2.

Este estudio tiene algunas limitaciones. Primeramente, no se puede establecer causalidad a partir de estos resultados ya que el estudio es estudio transversal y no llega a ser de intervención. Además, debido al cambio en los criterios diagnósticos de la DMG durante el desarrollo del estudio, se incluyeron a mujeres con DMG diagnosticadas con dos criterios diferentes; durante el primer periodo se utilizaron los CyCc y en el segundo IADPSGc. Otra limitación importante es que las tasas de OB en este estudio no llegaron a ser tan elevadas como las de otros (19, 41,42). Esto hizo que se tuviesen problemas de tamaño muestral, que en consecuencia conllevó a la unión de las SBm y OBm en un mismo grupo considerado como PEm, lo cual podría haber implicado diferencias entre los resultados de este estudio y los de otros. Además, el

Ppg. fue auto referido por las participantes, y esto podría conllevar a una posible pérdida de precisión de los datos recogidos. Por último, registrar la ganancia GPg solo hasta el momento del cribado postparto es una limitación importante. No obstante, este estudio encuentra asociaciones entre PE y mayores tasas de algunas complicaciones obstétricas y neonatales. Más importante aún, se encontró que un tratamiento y manejo adecuado de la DMG proporciona un efecto protector frente a estas complicaciones.

Debido a la evidente influencia de la alimentación durante la gestación sobre la mejora de complicaciones obstétricas y neonatales, merece la pena plantear este mismo tipo de intervención nutricional en todas las mujeres gestantes.

Resulta asimismo interesante que, al evaluar la influencia de la DietMed sobre el desarrollo de DMG, los resultados revelaron que, mediante el empleo de una intervención nutricional moderada, basada en la DietMed suplementada con una ingesta aumentada de AOVE y pistachos, la incidencia se reduce en aproximadamente un 30%. El GI presentó niveles más elevados de biomarcadores de AOVE y de pistachos, así como también un score de DietMed significativamente mayor que el GC, indicando que la adherencia a las recomendaciones dietéticas fue buena. La GPg, así como las tasas de necesidad de tratamiento con insulina, cesáreas de emergencia, prematuridad, recién nacidos PEG y GEG fueron también significativamente más bajas en el GI. Hasta la fecha, este es el primer estudio realizado en mujeres gestantes que fue aplicado en una muestra poblacional, no exclusivamente en las de alto riesgo, iniciado en una etapa temprana de la gestación, y empleando la DietMed como intervención nutricional que encuentra una relación causal entre la adherencia a una DietMed suplementada con una menor incidencia con DMG.

La heterogeneidad de los resultados de este estudio respecto a los encontrados en la literatura disponible, encontrando que una intervención no tiene efectos sobre la incidencia de DMG ni sobre las complicaciones maternas y neonatales (164,179,181), puede deberse a distintos motivos. Puede ser por las diferencias en el tipo de intervención nutricional empleada, la duración de la misma, el momento de la gestación en el que se intervino o a las características de la muestra estudiada, que fundamentalmente se basa en mujeres de alto riesgo. El único estudio que analizó la



asociación entre adherencia a DietMed y reducción en la incidencia de DMG no fue un estudio de intervención y se hizo de forma retrospectiva (217).

Las mujeres del GI tuvieron una GPg menor que las del GC, a pesar de que en este último las recomendaciones se basaron en una restricción del consumo de grasas, lo cual está en línea con otros resultados de otros estudios con características parecidas (197,198). Una reducción significativa de la incidencia de DMG y GPg, tras aplicar una intervención, también se ha observado en otros estudios conducidos en gestantes de alto riesgo (165,170, 177, 178, 241, 242).

El bajo índice glucémico que caracteriza a la DietMed parece proporcionar mejoras en el control glucémico de la madre que, a su vez, podría haber influido en las mejoras de los eventos obstétricos y neonatales encontrados en este estudio y en otros (150,243). La menor GPg que se observa en las mujeres del GI puede estar directamente asociada a las mejoras en la incidencia de estos eventos (48-50, 244).

Las mujeres del GI tuvieron un menor riesgo de prematuridad, de acuerdo a los resultados obtenidos en un reciente metaanálisis (245), y concretamente con DietMed en otros estudios (239). Los eventos de ITU fueron menos frecuentes en el GI, así como también lo fueron las cesáreas de emergencia. Se evaluó específicamente la incidencia de cesáreas de emergencia porque las cesáreas electivas no son susceptibles de ser modificadas por intervenciones nutricionales, mientras que las cesáreas de emergencia sí.

Los eventos neonatales más relevantes fueron las mejoras en las tasas de recién nacidos PEG y GEG, como se encontró de forma similar por Luoto y col. con el empleo de una intervención (169). La adherencia a una DietMed y a una alimentación saludable ha sido asociada en otros estudios también con un menor riesgo de PEG (239). Tanto la mejora en eventos maternos y neonatales, como la reducción en la necesidad de tratamiento de la DMG con insulina, en las tasas de macrosomía y de desordenes hipertensivos, tras la aplicación de una intervención nutricional, ha sido encontrada en dos recientes revisiones sistemáticas y metaanálisis (150, 246).

La intervención de este estudio consiguió una adherencia apropiada a la DietMed, como muestra el "*MEDAS-derived PREDIMED score*" y los niveles de biomarcadores hidroxitirosol and  $\gamma$ -tocoferol en el GI. El "*MEDAS-derived PREDIMED score*" mejoró a lo largo del embarazo en el GI, pero no alcanzó un escore ideal de  $\geq 10$  puntos sobre 14. Mientras que el cuestionario original del PREDIMED considera beneficioso tanto el consumo de zumos como el moderado de alcohol, a las gestantes se les recomienda no consumir ninguna de las dos. Esto sugiere que el sistema de puntuación de DietMed del PREDIMED tal vez necesite ser revisado y adaptado a la gestación, omitiendo estos dos puntos de la puntuación total.

Los resultados obtenidos sobre incidencia de DMG están en línea con las evidencias disponibles, dónde se indica que ciertos patrones alimentarios, alejados de la DietMed, pueden aumentar el riesgo de DMG y que otros, similares a esta dieta, pueden disminuirlo (128,145,146). Mientras que ambos grupos de mujeres siguieron una DietMed, la adherencia a ella por parte del GI fue mayor, y esto podría ser uno de los motivos por los que la incidencia de DMG en este grupo fue menor.

Si bien es cierto que el GI tuvo una mejor adherencia a la DietMed que el GC, ambos grupos mostraron mejoras en los hábitos alimentarios a lo largo del embarazo. Esto fue especialmente evidente en el tercer trimestre. Más mujeres en el GC fueron diagnosticadas con DMG y, por lo tanto, estas mujeres tuvieron que seguir el protocolo de manejo de DMG. Este protocolo comprende el seguimiento de unas pautas nutricionales muy similares a las proporcionadas al GI, lo cual podría explicar por qué, a partir del segundo trimestre, las mujeres en el GC también mejoran sus hábitos alimentarios. Al mismo tiempo, las mujeres diagnosticadas con DMG en el GI mostraron tasas más bajas de necesidad de tratamiento con insulina, sugiriendo que el tratamiento nutricional fue suficiente para alcanzar los objetivos glucémicos en la mayoría de los casos.

Es relevante destacar que dos puntos fuertes de la DietMed suplementada con AOVE y frutos secos es que es de bajo índice glucémico y que tiene potencial antiinflamatorio, en consecuencia al contenido elevado de alimentos ricos en antioxidantes como el AOVE, frutos secos, verduras y hortalizas, frutas, legumbres y pescado azul, en donde abundan los polifenoles, lignanos y carotenoides. Según los datos del estudio, el

consumo de aumentado de AOVE y frutos secos fue claramente beneficioso. Las participantes del GI incrementaron el consumo de AOVE, muy rico en polifenoles, a la vez que disminuían el consumo de otros tipos de aceite de oliva.

En virtud de lo anterior, una serie de factores derivados del consumo de AOVE y frutos secos pueden haber incidido sobre el proceso fisiopatológico de la diabetes. El AOVE es una fuente rica en AGM y se ha identificado como capaz de disminuir la glucemia postprandial (205), mejorar la respuesta de insulina (191,203) y mejorar el perfil inflamatorio (206). El consumo aumentado de AOVE puede haber contribuido a la limitación de la GPg (198, 206,207) ya que su empleo ayuda a reducir la carga glucémica de las comidas. Además, el consumo libre del AOVE motiva un mayor consumo de verduras y hortalizas, tradicionalmente consumidas con aceite de oliva en la cocina española.

Por otra parte, algunos ensayos clínicos han sugerido que el consumo de frutos secos también puede favorecer la pérdida de peso en dietas de restricción calórica. Aunque este efecto es probablemente en consecuencia al aumento de la adherencia a la dieta propuesta, también puede deberse a que el consumo de frutos secos aumenta la saciedad y termogénesis, y conllevan a una masticación incompleta y mal absorción de las grasas (199-201, 211). Además, en los estudios hechos con frutos secos se ha documentado un aumento del contenido de grasa en excreciones fecales, lo cual también podría ser un factor contribuyente a la prevención de ganancia de peso (198, 207).

La elección de utilizar pistachos frente a otros frutos secos en la intervención del GI no fue aleatoria, y está sujeta a las evidencias disponibles que apuntan a que los pistachos son una fuente rica en ácidos grasos insaturados, fibra, magnesio, y otros constituyentes fitoquímicos, y con efectos potencialmente beneficiosos sobre la sensibilidad de la insulina, glucemia en ayunas e inflamación (201). Su capacidad antioxidante es mayor que la de otros frutos secos, ya que contiene niveles elevado de luteína,  $\beta$ -carotenos, y  $\gamma$ -tocoferol (199). De hecho, el consumo de pistachos mejora el perfil de citoquinas pro y antiinflamatorias (IL-6, TNF, adiponectina, resistina, entre otras) (215), las cuales están ligadas al desarrollo de DMG (216).

La intervención nutricional empleada en este estudio es similar a la empleada en el estudio PREDIMED para la reducción de la DM2 en población de alto riesgo (188). En contraste con el PREDIMED, el presente estudio analiza el empleo combinado del AOVE y frutos secos (pistachos), mientras que en el PREDIMED se emplearon por separado. El GC recibió unas recomendaciones de dieta estándar baja en grasas, que están basadas en la reducción de consumo de grasas incluyendo AOVE y frutos secos, con el fin de prevenir una GPg excesiva. Sin embargo, la ingesta aumentada de AOVE y pistachos no tuvo un impacto negativo sobre la GPg. De hecho, el GI tuvo una GPg menor a lo largo de todo el embarazo, en comparación con el GC, lo cual también ha sido documentado en otros estudios (165, 247). Esto podría deberse a lo que ha sido explicado anteriormente, respecto a los beneficios del empleo de AOVE sobre la carga glucémica de las comidas y de los frutos secos sobre el apetito y la saciedad (199, 200,211), que pueden haber incidido de forma positiva sobre la ganancia de peso.

Este estudio tiene algunas limitaciones. La mayoría de las mujeres eran de etnia caucásica. Por lo tanto, los resultados obtenidos pueden no ser extrapolables a otras poblaciones de distribución étnica diferente. Por otro lado, la incidencia de DMG, empleada para la estimación del tamaño muestral, fue menor de la esperada, reduciendo la potencia estadística del estudio. En función del tamaño muestral obtenido, la potencia estadística del estudio es del 64%. Sin embargo, el efecto observado se mantiene en comparación a la estimada inicialmente (una reducción del RR del 30%). Un tamaño muestral más grande podría haber permitido la identificación de diferencias significativas en otros eventos. Otra limitación es que, aunque los niveles de biomarcadores permiten una evaluación precisa y objetiva de la ingesta nutricional de AOVE y pistachos, solo permiten una visión del consumo a corto plazo. En cuanto a la intervención del GI, esta solo fue de una sesión única. Aunque estas mujeres recibieron individualmente un refuerzo de las recomendaciones en cada visita a lo largo del resto del embarazo, tal vez un programa de educación nutricional más intensivo, con más sesiones grupales, podría haber aumentado más la adherencia a la DietMed con AOVE y pistachos. No obstante, este estudio tiene fortalezas como que es aleatorizado, su entorno y la intervención moderada, que permite simular condiciones reales en la práctica clínica habitual.



# VI. Reflexiones Y Consideración General.



## REFLEXIONES.

- El empleo de los IADPSGc conlleva a unas tasas de cribado postparto similares a cuando se emplean los CyCc.
- Utilizar los IADPSGc también identifica tasas de mujeres con DGp similares a las obtenidas con los CyCc, a pesar de que el empleo de los IADPSGc implica que un mayor número de mujeres tienen que ser evaluadas postparto.
- Si bien es cierto que los IADPSGc para el cribado de DMG implican un aumento del número de mujeres diagnosticadas con ella, hay que considerar que gracias a ello es posible la identificación de más mujeres en riesgo de desarrollar DM2 por presentar DGp.
- Una vez que estas mujeres en riesgo de desarrollar DM2 son identificadas, es imperativo adoptar medidas preventivas en el periodo postparto, especialmente en mujeres con sobrepeso, obesidad y obesidad central, y en aquellas mayores de 34 años de edad.
- El empleo de los IADPSGc para el cribado de DMG también permite la identificación de una mayor proporción de mujeres con SIR postparto y, por lo tanto, con RCV.
- Las mujeres con SIR en el grupo IADPSGc tenían un perfil de RCV más desfavorable y, por consiguiente, una salud más comprometida en el postparto.
- Una vez se identifican a estas mujeres en riesgo, se pueden y deben desarrollar y aplicar de forma precoz medidas preventivas.
- Existen asociaciones entre el PE y los eventos adversos obstétricos y neonatales, dónde el tratamiento de la DMG parece tener un papel protector.



- El recomendar una pérdida de peso antes del momento de la concepción en aquellas mujeres con PE debería ser tan importante como recomendar que tomen ácido fólico e iodo.
- A la hora de diseñar el estilo de vida apropiado para las mujeres con PE, la atención debe centrarse tanto en el contenido como en el modo en el que se va a facilitar la adherencia a las recomendaciones proporcionadas y transmitir la importancia de que lo cumplan. Un objetivo principal debería de ser el considerar la efectividad del asesoramiento de estas mujeres. Es determinante concienciar a estas mujeres respecto a los riesgos que presenta la DMG, además de tratar con ellas las posibles barreras que puedan encontrar a la hora de cumplir las recomendaciones proporcionadas.
- Habría que considerar proporcionar a todas las mujeres con las mismas herramientas de intervención empleadas en mujeres con DMG, independientemente de su IMC o de que tengan o no tengan DMG, como una posible vía de práctica clínica habitual.
- Una intervención nutricional temprana de las gestantes con una DietMed reforzada con AOVE y pistachos y sin restricción calórica reduce la incidencia de DMG, además de mejorar los eventos adversos obstétricos y neonatales.
- Este tipo de dieta debería de ser recomendada desde el comienzo de la gestación, en todas las mujeres gestantes.

## CONSIDERACIÓN GENERAL.

La DMG es una alteración metabólica que afecta, a corto y largo plazo, tanto a la salud materna como a la de su descendiente, y que además puede servir para alertar de forma precoz sobre el potencial riesgo de la madre de desarrollar enfermedades metabólicas futuras. Por ello, se debe aprovechar el momento de la gestación para actuar a nivel de prevención primaria e identificar al mayor número de mujeres en riesgo, empezando por el empleo de unos criterios diagnósticos adecuados que, según las evidencias y los datos de los estudios presentados en esta tesis, parecen ser los de IADPSGc. La nutrición de la madre antes, durante y después de la gestación es clave para evitar complicaciones a corto y a largo plazo. En este sentido, hay considerar que una alimentación basada en patrones de la DietMed puede disminuir tanto la incidencia de complicaciones obstétricas y neonatales, como de la DMG, con todos los beneficios que ello implica.



VII.

CONCLUSIONES.



## CONCLUSIONES.

En función de los datos suministrados en esta tesis se puede concluir lo siguiente:

- **La utilización de los nuevos criterios del IADPSG en un solo paso para el diagnóstico de la diabetes mellitus gestacional en comparación a los antiguos de 2 pasos de CyC:**

1. A pesar de incrementar la prevalencia de diabetes mellitus gestacional, no reduce la tasa de asistentes al cribado postparto.
2. Identifica tasas similares de mujeres con regulación anormal de glucosa postparto.
3. Identifica tasas superiores de mujeres con el Síndrome de Insulin Resistencia.
4. La identificación temprana de un mayor número de mujeres en riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular representa una oportunidad para adoptar medidas preventivas en el periodo postparto, especialmente en mujeres con sobrepeso y obesidad y obesidad central, y en aquellas mayores de 34 años de edad.

- **El sobrepeso y la obesidad pregestacional:**

1. Incrementa el riesgo para desarrollar diabetes mellitus gestacional.
2. Incrementa el riesgo para sufrir eventos adversos en la madre durante la gestación y el parto, y también el recién nacido.
3. El tratamiento de la diabetes mellitus gestacional reduce los eventos adversos asociados a la obesidad hasta hacerlos similares a los que tienen las mujeres con normopeso.

- **Una intervención nutricional temprana de las gestantes a partir de su primera visita obstétrica, basada en la dieta mediterránea suplementada con Aceite de Oliva Virgen Extra y pistachos:**

1. Reduce la incidencia de diabetes mellitus gestacional un 30%.
2. Reduce la ganancia de peso durante la gestación.
3. Reduce la prematuridad, infección de tracto urinario y cesáreas de urgencias.
4. Reduce la tasa de recién nacidos pequeños y grandes para edad gestacional.

En conclusión, este tipo de alimentación con liberalización en el consumo de aceite de Oliva Virgen Extra y pistachos debería de ser recomendada desde el comienzo de la gestación, en todas las mujeres independientemente de su situación ponderal.





## VIII. Bibliografía.



1. Carrington ER, Shuman CR, Reardon HS. Evaluation of the prediabetic state during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1957;9(6):664–9.
2. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care.* 1998;21(Suppl.2):B161-7.
3. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, Leiva A de, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and Recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2007;30(Suppl. 2):S251–60.
4. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(Suppl. 1):S11–S24.
5. Lain KY, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2007;50(4):938–48.
6. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(5):1256s–1261s.
7. Ryan EA. Hormones and insulin resistance during pregnancy. *Lancet Lond Engl.* 2003;362(9398):1777–8.
8. Sonagra AD, Biradar SM, K. D, Murthy D.S. J. Normal Pregnancy- A State of Insulin Resistance. *J Clin Diagn Res JCDR.* 2014;8(11):CC01-CC03.
9. Homko C, Sivan E, Chen X, Reece EA, Boden G. Insulin secretion during and after pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(2):568–73.
10. Desoye G, Mouzon SH. The Human Placenta in Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2007;30(Suppl. 2):S120–6.
11. Abell SK, De Courten B, Boyle JA, Teede HJ. Inflammatory and Other Biomarkers: Role in Pathophysiology and Prediction of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2015;16(6):13442–73.
12. Schiavone M, Putoto G, Laterza F, Pizzol D. Gestational diabetes: An overview with attention for developing countries. *Endocr Regul.* 2016;50(2):62–71.
13. O'sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes.* 1964;13:278–85.
14. National Diabetes Data Group. Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Intolerance. *Diabetes.* 1979;28(12):1039–57.
15. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;144(7):768–73.
16. Negrato CA, Gomes MB. Historical facts of screening and diagnosing diabetes in pregnancy. *Diabetol Metab Syndr.* 2013;5:22.

17. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. Geneva: World Health Organization; 2013. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK169024/>
18. Metzger BE. Summary and recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes*. 1991;40 (Suppl. 2):197–201.
19. The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358:1991-2002.
20. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care*. 2010;33(3):676–82..
21. Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*. 2013;122(2 Pt 1):406–16.
22. Vandorsten JP, Dodson WC, Espeland MA, Grobman WA, Guise JM, Mercer BM, et al. NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus. *NIH Consens State Sci Statements*. 2013;29(1):1–31.
23. McIntyre HD, Colagiuri S, Roglic G, Hod M. Diagnosis of GDM: a suggested consensus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(2):194–205.
24. Linnenkamp U, Guariguata L, Beagley J, Whiting DR, Cho NH. The IDF Diabetes Atlas methodology for estimating global prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103(2):186–96.
25. National Institutes of Health consensus development conference statement: diagnosing gestational diabetes mellitus, March 4-6, 2013. *Obstet Gynecol*. 2013;122(2 Pt 1):358–69.
26. Dabelea D, Snell-Bergeon JK, Hartsfield CL, Bischoff KJ, Hamman RF, McDuffie RS, et al. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort: Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program. *Diabetes Care*. 2005;28(3):579–84.
27. Ferrara A. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus: a public health perspective. *Diabetes Care*. 2007;30 (Suppl .2):S141-6.
28. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004;27 (Suppl 1):S88-90.
29. Coustan DR, Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR, International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: paving the way for new diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(6):654.e1-6.
30. Corcoy R, Cerqueira M<sup>a</sup> J. Encuesta Española sobre Diabetes y Embarazo. XIII Congreso de la Sociedad Española de Diabetes. Oviedo, Mayo 1996.

31. Ricart W, López J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, González N, et al. Potential impact of American Diabetes Association (2000) criteria for diagnosis of gestational diabetes mellitus in Spain. *Diabetologia*. 2005;48(6):1135–41.
32. Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, Deerochanawong C, Dyer AR, Metzger BE, et al. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes Care*. 2012;35(3):526–8.
33. Duran A, Sáenz S, Torrejón MJ, Bordiú E, Del Valle L, Galindo M, et al. Introduction of IADPSG criteria for the screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus results in improved pregnancy outcomes at a lower cost in a large cohort of pregnant women: the St. Carlos Gestational Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2014;37(9):2442–50.
34. Bautista-Castaño I, Henriquez-Sanchez P, Alemán-Perez N, Garcia-Salvador JJ, Gonzalez-Quesada A, García-Hernández JA, et al. Maternal obesity in early pregnancy and risk of adverse outcomes. *PloS One*. 2013;8(11):e80410.
35. Xiao L, Ding G, Vinturache A, Xu J, Ding Y, Guo J, et al. Associations of maternal pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain with birth outcomes in Shanghai, China. *Sci Rep*. 2017;7:41073.
36. Owens LA, O’Sullivan EP, Kirwan B, Avalos G, Gaffney G, Dunne F. ATLANTIC DIP: The Impact of Obesity on Pregnancy Outcome in Glucose-Tolerant Women. *Diabetes Care*. 2010;33(3):577–9.
37. Landon MB, Mele L, Spong CY, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. The relationship between maternal glycemia and perinatal outcome. *Obstet Gynecol*. 2011;117(2 Pt 1):218–24.
38. Bloomgarden ZT. Gestational Diabetes Mellitus and Obesity. *Diabetes Care*. 2010;33(5):e60–5.
39. Simmons D. Diabetes and obesity in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25(1):25–36.
40. Pérez-Ferre N, Fernández D, Torrejón MJ, Del Prado N, Runkle I, Rubio MA, et al. Effect of lifestyle on the risk of gestational diabetes and obstetric outcomes in immigrant Hispanic women living in Spain. *J Diabetes*. 2012;4(4):432–8.
41. Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, McCance DR, Dyer AR, Metzger BE, et al. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2012;35(4):780–6.
42. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with maternal body mass index. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2010;117(5):575–84.
43. Valsamakis G, Kyriazi EL, Mouslech Z, Siristatidis C, Mastorakos G. Effect of maternal obesity on pregnancy outcomes and long-term metabolic consequences. *Horm Athens Greece*. 2015;14(3):345–57.

44. Cnattingius S, Villamor E, Johansson S, Edstedt Bonamy A-K, Persson M, Wikström A-K, et al. Maternal obesity and risk of preterm delivery. *JAMA*. 2013;309(22):2362–70.
45. Minsart A-F, Buekens P, De Spiegelaere M, Englert Y. Neonatal outcomes in obese mothers: a population-based analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013;13:36.
46. Conner SN, Tuuli MG, Longman RE, Odibo AO, Macones GA, Cahill AG. Impact of obesity on incision-to-delivery interval and neonatal outcomes at cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(4):386.e1-6.
47. Sarkar RK, Cooley SM, Donnelly JC, Walsh T, Collins C, Geary MP. The incidence and impact of increased body mass index on maternal and fetal morbidity in the low-risk primigravid population. *J Matern-Fetal Neonatal Med*. 2007;20(12):879–83.
48. Flick AA, Brookfield KF, de la Torre L, Tudela CM, Duthely L, González-Quintero VH. Excessive weight gain among obese women and pregnancy outcomes. *Am J Perinatol*. 2010 ;27(4):333–8.
49. Baci Y, Üstüner I, Keskin HL, Ersoy R, Avşar AF. Effect of maternal obesity and weight gain on gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(2):133–6.
50. Aviram A, Hod M, Yogev Y. Maternal obesity: implications for pregnancy outcome and long-term risks-a link to maternal nutrition. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;115 (Suppl 1):S6-10.
51. Shoar Z, Zivot AT, Nasiri S, Mandhani N, Kelly BA. Maternal Obesity, Maternal Gestational Diabetes Mellitus, and Maternal and Neonatal Outcomes. *J Obes Weight Loss Ther*. 2016 6:292.
52. Leddy MA, Power ML, Schulkin J. The Impact of Maternal Obesity on Maternal and Fetal Health. *Rev Obstet Gynecol*. 2008;1(4):170–8.
53. Chu SY, Kim SY, Lau J, Schmid CH, Dietz PM, Callaghan WM, et al. Maternal obesity and risk of stillbirth: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(3):223–8.
54. Weiss JL, Malone FD, Emig D, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate--a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(4):1091–7.
55. Chu SY, Kim SY, Schmid CH, Dietz PM, Callaghan WM, Lau J, et al. Maternal obesity and risk of cesarean delivery: a meta-analysis. *Obes Rev*. 2007;8(5):385–94.
56. Yu F, Lv L, Liang Z, Wang Y, Wen J, Lin X, et al. Continuous glucose monitoring effects on maternal glycemic control and pregnancy outcomes in patients with gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(12):4674–82.
57. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational Diabetes and the Incidence of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(10):1862–8.
58. Osgood ND, Dyck RF, Grassmann WK. The Inter- and Intragenerational Impact of Gestational Diabetes on the Epidemic of Type 2 Diabetes. *Am J Public Health*. 2011;101(1):173–9.

59. Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2009;373(9677):1773–9.
60. Hopmans T-EJP, van Houten CB, Kasius A, Kouznetsova OI, Nguyen LA, Rooijmans SV, et al. [Increased risk of type II diabetes mellitus and cardiovascular disease after gestational diabetes mellitus: a systematic review]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2015;159:A8043.
61. Fadl H, Magnuson A, Östlund I, Montgomery S, Hanson U, Schwarcz E. Gestational diabetes mellitus and later cardiovascular disease: a Swedish population based case–control study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2014;121(12):1530–6.
62. Burlina S, Dalfrà MG, Chilelli NC, Lapolla A. Gestational Diabetes Mellitus and Future Cardiovascular Risk: An Update. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:2070926.
63. Goueslard K, Cottenet J, Mariet A-S, Giroud M, Cottin Y, Petit J-M, et al. Early cardiovascular events in women with a history of gestational diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:15.
64. Xu Y, Shen S, Sun L, Yang H, Jin B, Cao X. Metabolic Syndrome Risk after Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2014;9(1):e87863
65. Vilmi-Kerälä T, Palomäki O, Vainio M, Uotila J, Palomäki A. The risk of metabolic syndrome after gestational diabetes mellitus – a hospital-based cohort study. *Diabetol Metab Syndr*. 2015;7:43.
66. Valizadeh M, Alavi N, Mazloomzadeh S, Piri Z, Amirmoghadami H. The Risk Factors and Incidence of Type 2 Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome in Women With Previous Gestational Diabetes. *Int J Endocrinol Metab*. 2015;13(2):e21696
67. Ornoy A. Prenatal origin of obesity and their complications: Gestational diabetes, maternal overweight and the paradoxical effects of fetal growth restriction and macrosomia. *Reprod Toxicol*. 2011;32(2):205–12.
68. Ryckman KK, Borowski KS, Parikh NI, Saftlas AF. Pregnancy Complications and the Risk of Metabolic Syndrome for the Offspring. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2013;7(3):217–23.
69. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Lamichhane AP, D’Agostino RB, Liese AD, Vehik KS, et al. Association of intrauterine exposure to maternal diabetes and obesity with type 2 diabetes in youth: the SEARCH Case-Control Study. *Diabetes Care*. 2008;31(7):1422–6.
70. Calkins K, Devaskar SU. Fetal origins of adult disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2011;41(6):158–76.
71. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med*. 2005;352(24):2477–86.
72. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. A Multicenter, Randomized Trial of Treatment for Mild Gestational Diabetes. *N Engl J Med*. 2009;361(14):1339–48.

73. Benhalima K, Jegers K, Devlieger R, Verhaeghe J, Mathieu C. Glucose Intolerance after a Recent History of Gestational Diabetes Based on the 2013 WHO Criteria. *PLOS ONE*. 2016;11(6):e0157272.
74. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanović L, Mestman JH, Murad MH, et al. Diabetes and Pregnancy: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):4227–49.
75. Noctor E, Dunne FP. Type 2 diabetes after gestational diabetes: The influence of changing diagnostic criteria. *World J Diabetes*. 2015;6(2):234–44.
76. Albareda M, Caballero A, Badell G, Piquer S, Ortiz A, de Leiva A, et al. Diabetes and abnormal glucose tolerance in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1199–205.
77. Baptiste-Roberts K, Barone BB, Gary TL, Golden SH, Wilson LM, Bass EB, et al. Risk Factors for Type 2 Diabetes Among Women with Gestational Diabetes: A Systematic Review. *Am J Med*. 2009;122(3):207–214.e4.
78. Rayanagoudar G, Hashi AA, Zamora J, Khan KS, Hitman GA, Thangaratinam S. Quantification of the type 2 diabetes risk in women with gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of 95,750 women. *Diabetologia*. 2016;59(7):1403–11.
79. Jang HC. Gestational diabetes in Korea: incidence and risk factors of diabetes in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Metab J*. 2011;35(1):1–7.
80. Wang L, Liu H, Zhang S, Leng J, Liu G, Zhang C, et al. Obesity index and the risk of diabetes among Chinese women with prior gestational diabetes. *Diabet Med*. 2014;31(11):1368–77.
81. Steinhart JR, Sugarman JR, Connell FA. Gestational Diabetes Is a Herald of NIDDM in Navajo Women: High rate of abnormal glucose tolerance after GDM. *Diabetes Care*. 1997;20(6):943–7.
82. Gunderson EP, Hedderston MM, Chiang V, Crites Y, Walton D, Azevedo RA, et al. Lactation intensity and postpartum maternal glucose tolerance and insulin resistance in women with recent GDM: the SWIFT cohort. *Diabetes Care*. 2012;35(1):50–6.
83. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, Dabelea D, Bennett PH, Pi-Sunyer X, et al. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(12):4774–9.
84. Rautio N, Jokelainen J, Korpi-Hyövälti E, Oksa H, Saaristo T, Peltonen M, et al. Lifestyle Intervention in Prevention of Type 2 Diabetes in Women With a History of Gestational Diabetes Mellitus: One-Year Results of the FIN-D2D Project. *J Womens Health*. 2014;23(6):506–12.
85. Chasan-Taber L. Lifestyle interventions to reduce risk of diabetes among women with prior gestational diabetes mellitus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(1):110–22.



86. Pérez-Ferre N, Del Valle L, Torrejón MJ, Barca I, Calvo MI, Matía P, et al. Diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance development after gestational diabetes: A three-year, prospective, randomized, clinical-based, Mediterranean lifestyle interventional study with parallel groups. *Clin Nutr.* 2015;34(4):579–85.
87. O'Reilly SL, Dunbar JA, Versace V, Janus E, Best JD, Carter R, et al. Mothers after Gestational Diabetes in Australia (MAGDA): A Randomised Controlled Trial of a Postnatal Diabetes Prevention Program. *PLOS Med.* 2016;13(7):e1002092.
88. Kim C, Herman WH, Vijan S. Efficacy and cost of postpartum screening strategies for diabetes among women with histories of gestational diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(5):1102-6.
89. Golden SH, Bennett WL, Baptist-Roberts K, Wilson LM, Barone B, Gary TL, et al. Antepartum glucose tolerance test results as predictors of type 2 diabetes mellitus in women with a history of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Gend Med.* 2009;6(Suppl 1):109–22.
90. Ferrara A, Peng T, Kim C. Trends in Postpartum Diabetes Screening and Subsequent Diabetes and Impaired Fasting Glucose Among Women With Histories of Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2009;32(2):269–74.
91. Tovar A, Chasan-Taber L, Eggleston E, Oken E. Postpartum screening for diabetes among women with a history of gestational diabetes mellitus. *Prev Chronic Dis.* 2011;8(6):A124.
92. Middleton P, Crowther CA. Reminder systems for women with previous gestational diabetes mellitus to increase uptake of testing for type 2 diabetes or impaired glucose tolerance. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(3):CD009578.
93. Yarrington C, Zera C. Health Systems Approaches to Diabetes Screening and Prevention in Women with a History of Gestational Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2015;15(12):114.
94. Shah BR, Lipscombe LL, Feig DS, Lowe JM. Missed opportunities for type 2 diabetes testing following gestational diabetes: a population-based cohort study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2011;118(12):1484–90.
95. Bernstein JA, McCloskey L, Gebel CM, Iverson RE, Lee-Parritz A. Lost opportunities to prevent early onset type 2 diabetes mellitus after a pregnancy complicated by gestational diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2016;4(1):e000250.
96. McCloskey L, Bernstein J, Winter M, Iverson R, Lee-Parritz A. Follow-Up of Gestational Diabetes Mellitus in an Urban Safety Net Hospital: Missed Opportunities to Launch Preventive Care for Women. *J Womens Health (Larchmt).* 2014;23(4):327–34.
97. Tandon N, Gupta Y, Kalra S. Postpartum screening after gestational diabetes mellitus: Aiming for universal coverage. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015;19(1):1–4.
98. Stuebe A, Ecker J, Bates DW, Zera C, Bentley-Lewis R, Seely E. Barriers to follow-up for women with a history of gestational diabetes. *Am J Perinatol.* 2010;27(9):705–10.

99. Bennett WL, Ennen CS, Carrese JA, Hill-Briggs F, Levine DM, Nicholson WK, et al. Barriers to and facilitators of postpartum follow-up care in women with recent gestational diabetes mellitus: a qualitative study. *J Womens Health* 2002. 2011;20(2):239–45.
100. Kim C, McEwen LN, Piette JD, Goewey J, Ferrara A, Walker EA. Risk Perception for Diabetes Among Women With Histories of Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2007;30(9):2281–6.
101. American Diabetes Association. 13. Management of Diabetes in Pregnancy. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl. 1):S114–9.
102. Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 435: postpartum screening for abnormal glucose tolerance in women who had gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*. 2009;113(6):1419–21.
103. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Diabetes in Pregnancy: Management of Diabetes and Its Complications from Preconception to the Postnatal Period. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015 Feb. (NICE Guideline, No. 3.) Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK293625/>
104. Gupta Y, Gupta A. Post-partum screening after gestational diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(2):90–1.
105. Picón MJ, Murri M, Muñoz A, Fernández-García JC, Gomez-Huelgas R, Tinahones FJ. Hemoglobin A1c Versus Oral Glucose Tolerance Test in Postpartum Diabetes Screening. *Diabetes Care*. 2012;35(8):1648–53.
106. Benaiges D, Chillaron JJ, Pedro-Botet J, Mas A, Puig de Dou J, Sagarra E, et al. Role of A1c in the postpartum screening of women with gestational diabetes. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(7):687–90.
107. Göbl CS, Bozkurt L, Yarragudi R, Tura A, Pacini G, Kautzky-Willer A. Is early postpartum HbA1c an appropriate risk predictor after pregnancy with gestational diabetes mellitus? *Acta Diabetol*. 2014;51(5):715–22.
108. Venkataraman H, Sattar N, Saravanan P. Postnatal testing following gestational diabetes: time to replace the oral glucose tolerance test? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(10):754–6.
109. Nielsen KK, Kapur A, Damm P, de Courten M, Bygbjerg IC. From screening to postpartum follow-up - the determinants and barriers for gestational diabetes mellitus (GDM) services, a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:41.
110. Carmody L, Egan AM, Dunne FP. Postpartum glucose testing for women with gestational diabetes mellitus: Improving regional recall rates. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;108(3):e38–41.
111. Cosson E, Bihan H, Vittaz L, Khiter C, Carbillon L, Faghfour F, et al. Improving postpartum glucose screening after gestational diabetes mellitus: a cohort study to evaluate the multicentre IMPACT initiative. *Diabet Med*. 2015;32(2):189–97.

112. Noctor E, Crowe C, Carmody LA, Avalos GM, Kirwan B, Infanti JJ, et al. ATLANTIC DIP: simplifying the follow-up of women with previous gestational diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(5):681–7.
113. O'Reilly MW, Avalos G, Dennedy MC, O'Sullivan EP, Dunne F. Atlantic DIP: high prevalence of abnormal glucose tolerance post partum is reduced by breast-feeding in women with prior gestational diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(6):953–9.
114. Capula C, Chiefari E, Vero A, Foti DP, Brunetti A, Vero R. Prevalence and predictors of postpartum glucose intolerance in Italian women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;105(2):223–30.
115. E. Bonora. Insulin resistance as an independent risk factor for cardiovascular disease: a clinical assessment and therapy approaches. *Av Diabetol* 2005; 21 (4): 255-261
116. Noctor E, Crowe C, Carmody LA, Kirwan B, O'Dea A, Glynn LG, et al. ATLANTIC-DIP: prevalence of metabolic syndrome and insulin resistance in women with previous gestational diabetes mellitus by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups criteria. *Acta Diabetol.* 2015;52(1):153–60.
117. Omu AE. Pro-Inflammatory Cytokines, Lipid Metabolism and Inflammation in Gestational Diabetes Mellitus as Cause of Insulin Resistance, "Gestational Diabetes - Causes, Diagnosis and Treatment." Dr. Luis Sobrevia (Ed.), InTech. Available at: doi: 10.5772/55634
118. López-Tinoco C, Roca M, Fernández-Deudero A, García-Valero A, Bugatto F, Aguilar-Diosdado M, et al. Cytokine profile, metabolic syndrome and cardiovascular disease risk in women with late-onset gestational diabetes mellitus. *Cytokine.* 2012;58(1):14–9.
119. De Souza LR, Kogan E, Berger H, Alves JG, Lebovic G, Retnakaran R, et al. Abdominal adiposity and insulin resistance in early pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36(11):969-75.
120. Li Z-Y, Wang P, Miao C-Y. Adipokines in inflammation, insulin resistance and cardiovascular disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2011;38(12):888–96.
121. Bonora E, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini F, Zenari L, et al. HOMA-Estimated Insulin Resistance Is an Independent Predictor of Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetic Subjects. *Diabetes Care.* 2002;25(7):1135–41.
122. Balkau B, Deanfield JE, Després J-P, Bassand J-P, Fox KAA, Smith SC, et al. International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA): a study of waist circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168,000 primary care patients in 63 countries. *Circulation.* 2007;116(17):1942–51.
123. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, Kelley DE, Leibel RL, Nonas C, et al. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from Shaping America's Health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, The Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(5):1197–202.

124. Choi D-J, Yoon C-H, Lee H, Ahn S-Y, Oh KJ, Park H-Y, et al. The Association of Family History of Premature Cardiovascular Disease or Diabetes Mellitus on the Occurrence of Gestational Hypertensive Disease and Diabetes. *PLOS ONE*. 2016;11(12):e0167528.
125. Yuen L, Wong VW. Gestational diabetes mellitus: Challenges for different ethnic groups. *World J Diabetes*. 2015;6(8):1024–32.
126. Khan R, Ali K, Khan Z. Socio-demographic Risk Factors of Gestational Diabetes Mellitus. *Pak J Med Sci*. 2013;29(3):843–6.
127. Makgoba M, Savvidou MD, Steer PJ. An analysis of the interrelationship between maternal age, body mass index and racial origin in the development of gestational diabetes mellitus. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2012;119(3):276–82.
128. Ramos-Leví AM, Pérez-Ferre N, Fernández MD, del Valle L, Bordiu E, Bedia AR, et al. Risk Factors for Gestational Diabetes Mellitus in a Large Population of Women Living in Spain: Implications for Preventative Strategies. *Int J Endocrinol* 2012;2012:312529
129. Tarquini F, Picchiassi E, Centra M, Pennacchi L, Bini V, Cappuccini B, et al. Body mass index associated to rs2021966 ENPP1 polymorphism increases the risk for gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(1):83–6.
130. Kim SY, England L, Wilson HG, Bish C, Satten GA, Dietz P. Percentage of gestational diabetes mellitus attributable to overweight and obesity. *Am J Public Health*. 2010;100(6):1047–52.
131. Chu SY, Callaghan WM, Kim SY, Schmid CH, Lau J, England LJ, et al. Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2007;30(8):2070–6.
132. Hedderston MM, Williams MA, Holt VL, Weiss NS, Ferrara A. Body mass index and weight gain prior to pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(4):409.e1-7.
133. Kim SY, Saraiva C, Curtis M, Wilson HG, Troyan J, Sharma AJ. Fraction of Gestational Diabetes Mellitus Attributable to Overweight and Obesity by Race/Ethnicity, California, 2007–2009. *Am J Public Health*. 2013;103(10):e65–72.
134. Hedderston M, Ehrlich S, Sridhar S, Darbinian J, Moore S, Ferrara A. Racial/ethnic disparities in the prevalence of gestational diabetes mellitus by BMI. *Diabetes Care*. 2012;35(7):1492–8.
135. Brunner S, Stecher L, Ziebarth S, Nehring I, Rifas-Shiman SL, Sommer C, et al. Excessive gestational weight gain prior to glucose screening and the risk of gestational diabetes: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2015;58(10):2229–37.
136. Catalano PM. Trying to understand gestational diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2014;31(3):273–81.
137. Challier JC, Basu S, Bintein T, Minium J, Hotmire K, Catalano PM, et al. Obesity in pregnancy stimulates macrophage accumulation and inflammation in the placenta. *Placenta*. 2008;29(3):274–81.

138. Joy S, Roman A, Istwan N, Rhea D, Desch C, Stanziano G, et al. The effect of maternal obesity on pregnancy outcomes of women with gestational diabetes controlled with diet only, glyburide, or insulin. *Am J Perinatol.* 2012;29(8):643–8.
139. Ojha S, Fainberg HP, Sebert S, Budge H, Symonds ME. Maternal health and eating habits: metabolic consequences and impact on child health. *Trends Mol Med.* 2015;21(2):126–33.
140. Salas-Salvadó J, Bulló M, Estruch R, Ros E, Covas M-I, Ibarrola-Jurado N, et al. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2014;160(1):1–10.
141. Sievenpiper JL, Dworatzek PDN. Food and dietary pattern-based recommendations: an emerging approach to clinical practice guidelines for nutrition therapy in diabetes. *Can J Diabetes.* 2013;37(1):51–7.
142. Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Estruch R, Corella D, Fitó M, Ros E, et al. Benefits of the Mediterranean Diet: Insights From the PREDIMED Study. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015;58(1):50–60.
143. Salas-Salvadó J, Guasch-Ferré M, Lee C-H, Estruch R, Clish CB, Ros E. Protective Effects of the Mediterranean Diet on Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome. *J Nutr.* 2016. pii: jn218487.
144. Eguaras S, Toledo E, Buil-Cosiales P, Salas-Salvadó J, Corella D, Gutierrez-Bedmar M, et al. Does the Mediterranean diet counteract the adverse effects of abdominal adiposity? *Nutr Metab Cardiovasc.* 2015;25(6):569–74.
145. Schoenaker DAJM, Mishra GD, Callaway LK, Soedamah-Muthu SS. The Role of Energy, Nutrients, Foods, and Dietary Patterns in the Development of Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review of Observational Studies. *Diabetes Care.* 2016;39(1):16–23.
146. Ruiz-Gracia T, Duran A, Fuentes M, Rubio MA, Runkle I, Carrera EF, et al. Lifestyle patterns in early pregnancy linked to gestational diabetes mellitus diagnoses when using IADPSG criteria. The St Carlos gestational study. *Clin Nutr.* 2016;35(3):699–705.
147. Wei J, Heng W, Gao J. Effects of Low Glycemic Index Diets on Gestational Diabetes Mellitus. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(22): e3792.
148. Zhang C, Liu S, Solomon CG, Hu FB. Dietary fiber intake, dietary glycemic load, and the risk for gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2006;29(10):2223–30.
149. Walsh JM, McGowan CA, Mahony R, Foley ME, McAuliffe FM. Low glycaemic index diet in pregnancy to prevent macrosomia (ROLO study): randomised control trial. *BMJ.* 2012;345:e5605.
150. Carolan-Olah MC. Educational and intervention programmes for gestational diabetes mellitus (GDM) management: An integrative review. *Collegian.* 2016;23(1):103–14.
151. Jones JL, Fernandez ML, McIntosh MS, Najm W, Calle MC, Kalynych C, et al. A Mediterranean-style low-glycemic-load diet improves variables of metabolic syndrome

- in women, and addition of a phytochemical-rich medical food enhances benefits on lipoprotein metabolism. *J Clin Lipidol*. 2011;5(3):188–96.
152. O’Keefe JH, Gheewala NM, O’Keefe JO. Dietary strategies for improving post-prandial glucose, lipids, inflammation, and cardiovascular health. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(3):249–55.
  153. Muramatsu T, Yatsuya H, Toyoshima H, Sasaki S, Li Y, Otsuka R, et al. Higher dietary intake of alpha-linolenic acid is associated with lower insulin resistance in middle-aged Japanese. *Prev Med*. 2010;50(5–6):272–6.
  154. Bhaswant M, Poudyal H, Brown L. Mechanisms of enhanced insulin secretion and sensitivity with n-3 unsaturated fatty acids. *J Nutr Biochem*. 2015;26(6):571–84.
  155. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exercise and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(12):e147–67.
  156. Balkau B, Mhamdi L, Oppert J-M, Nolan J, Golay A, Porcellati F, et al. Physical Activity and Insulin Sensitivity. *Diabetes*. 2008;57(10):2613–8.
  157. Stafne SN, Salvesen KÅ, Romundstad PR, Eggebø TM, Carlsen SM, Mørkved S. Regular exercise during pregnancy to prevent gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2012;119(1):29–36.
  158. Oostdam N, van Poppel MNM, Wouters MG a. J, Eekhoff EMW, Bekedam DJ, Kuchenbecker WKH, et al. No effect of the FitFor2 exercise programme on blood glucose, insulin sensitivity, and birthweight in pregnant women who were overweight and at risk for gestational diabetes: results of a randomised controlled trial. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2012;119(9):1098–107.
  159. Barakat R, Cordero Y, Coteron J, Luaces M, Montejo R. Exercise during pregnancy improves maternal glucose screen at 24-28 weeks: a randomised controlled trial. *Br J Sports Med*. 2012;46(9):656–61.
  160. Nobles C, Marcus BH, Stanek EJ, Braun B, Whitcomb BW, Solomon CG, et al. Effect of an Exercise Intervention on Gestational Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2015;125(5):1195–204.
  161. Callaway LK, Colditz PB, Byrne NM, Lingwood BE, Rowlands IJ, Foxcroft K, et al. Prevention of gestational diabetes: feasibility issues for an exercise intervention in obese pregnant women. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1457–9.
  162. Tomić V, Sporiš G, Tomić J, Milanović Z, Zigmundovac-Klaić D, Pantelić S. The effect of maternal exercise during pregnancy on abnormal fetal growth. *Croat Med J*. 2013;54(4):362–8.
  163. Russo LM, Nobles C, Ertel KA, Chasan-Taber L, Whitcomb BW. Physical activity interventions in pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2015;125(3):576–82.
  164. Rogozińska E, Chamillard M, Hitman GA, Khan KS, Thangaratinam S. Nutritional Manipulation for the Primary Prevention of Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomised Studies. *PLoS ONE*. 2015. 10(2):e0115526.

165. Sun Y, Zhao H. The effectiveness of lifestyle intervention in early pregnancy to prevent gestational diabetes mellitus in Chinese overweight and obese women: A quasi-experimental study. *Appl Nurs Res ANR*. 2016;30:125–30.
166. Korpi-Hyövälti EAL, Laaksonen DE, Schwab US, Vanhapiha TH, Vihla KR, Heinonen ST, et al. Feasibility of a lifestyle intervention in early pregnancy to prevent deterioration of glucose tolerance. *BMC Public Health*. 2011;11:179.
167. Hui A, Back L, Ludwig S, Gardiner P, Sevenhuysen G, Dean H, et al. Lifestyle intervention on diet and exercise reduced excessive gestational weight gain in pregnant women under a randomised controlled trial. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2012;119(1):70–7.
168. Asbee SM, Jenkins TR, Butler JR, White J, Elliot M, Rutledge A. Preventing excessive weight gain during pregnancy through dietary and lifestyle counseling: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2009;113(2 Pt 1):305–12..
169. Luoto R, Kinnunen TI, Aittasalo M, Kolu P, Raitanen J, Ojala K, et al. Primary prevention of gestational diabetes mellitus and large-for-gestational-age newborns by lifestyle counseling: a cluster-randomized controlled trial. *PLoS Med*. 2011;8(5):e1001036.
170. Vinter CA, Jensen DM, Ovesen P, Beck-Nielsen H, Jørgensen JS. The LiP (Lifestyle in Pregnancy) study: a randomized controlled trial of lifestyle intervention in 360 obese pregnant women. *Diabetes Care*. 2011;34(12):2502–7.
171. Dodd JM, Turnbull D, McPhee AJ, Deussen AR, Grivell RM, Yelland LN, et al. Antenatal lifestyle advice for women who are overweight or obese: LIMIT randomised trial. *BMJ*. 2014 ;348:g1285.
172. Harrison CL, Lombard CB, Strauss BJ, Teede HJ. Optimizing healthy gestational weight gain in women at high risk of gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Obes*. 2013;21(5):904–9.
173. Petrella E, Malavolti M, Bertarini V, Pignatti L, Neri I, Battistini NC, et al. Gestational weight gain in overweight and obese women enrolled in a healthy lifestyle and eating habits program. *J Matern-Fetal Neonatal*. 2014;27(13):1348–52.
174. Polley BA, Wing RR, Sims CJ. Randomized controlled trial to prevent excessive weight gain in pregnant women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(11):1494–502.
175. Rauh K, Gabriel E, Kerschbaum E, Schuster T, von Kries R, Amann-Gassner U, et al. Safety and efficacy of a lifestyle intervention for pregnant women to prevent excessive maternal weight gain: a cluster-randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013;13:151.
176. Phelan S, Phipps MG, Abrams B, Darroch F, Schaffner A, Wing RR. Randomized trial of a behavioral intervention to prevent excessive gestational weight gain: the Fit for Delivery Study. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(4):772–9.
177. Koivusalo SB, Rönö K, Klemetti MM, Roine RP, Lindström J, Erkkola M, et al. Gestational Diabetes Mellitus Can Be Prevented by Lifestyle Intervention: The Finnish Gestational Diabetes Prevention Study (RADIEL). *Diabetes Care*. 2015;dc150511.

178. Simmons D, Jelsma JGM, Galjaard S, Devlieger R, van Assche A, Jans G, et al. Results From a European Multicenter Randomized Trial of Physical Activity and/or Healthy Eating to Reduce the Risk of Gestational Diabetes Mellitus: The DALI Lifestyle Pilot. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1650–6.
179. Poston L, Bell R, Croker H, Flynn AC, Godfrey KM, Goff L, et al. Effect of a behavioural intervention in obese pregnant women (the UPBEAT study): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(10):767–77.
180. Simmons D, Poppel MNM van. UPBEAT, RADIEL, and DALI: what's the difference? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(10):761.
181. Bain E, Crane M, Tieu J, Han S, Crowther CA, Middleton P. Diet and exercise interventions for preventing gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(4):CD010443.
182. Song C, Li J, Leng J, Ma RC, Yang X. Lifestyle intervention can reduce the risk of gestational diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2016;17(10):960–9.
183. Phelan S. Pregnancy: a “teachable moment” for weight control and obesity prevention. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(2):135.e1-135.e8.
184. Rodríguez-Rejón AI, Castro-Quezada I, Ruano-Rodríguez C, Ruiz-López MD, Sánchez-Villegas A, Toledo E, et al. Effect of a Mediterranean Diet Intervention on Dietary Glycemic Load and Dietary Glycemic Index: The PREDIMED Study. *J Nutr Metab* 2014;2014:985373.
185. Estruch R. Anti-inflammatory effects of the Mediterranean diet: the experience of the PREDIMED study. *Proc Nutr Soc*. 2010;69(3):333–40.
186. Sloth B, Due A, Larsen TM, Holst JJ, Heding A, Astrup A. The effect of a high-MUFA, low-glycaemic index diet and a low-fat diet on appetite and glucose metabolism during a 6-month weight maintenance period. *Br J Nutr*. 2009;101(12):1846–58.
187. Paniagua JA, de la Sacristana AG, Sánchez E, Romero I, Vidal-Puig A, Berral FJ, et al. A MUFA-rich diet improves postprandial glucose, lipid and GLP-1 responses in insulin-resistant subjects. *J Am Coll Nutr*. 2007;26(5):434–44.
188. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MÁ, Ibarrola-Jurado N, Basora J, et al. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes With the Mediterranean Diet. *Diabetes Care*. 2011;34(1):14–9.
189. Salas-Salvadó J, Fernández-Ballart J, Ros E, Martínez-González M-A, Fitó M, Estruch R, et al. Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. *Arch Intern Med*. 2008;168(22):2449–58.
190. Beyssen C, Karpe F, Fielding BA, Clark A, Levy JC, Frayn KN. Interaction between specific fatty acids, GLP-1 and insulin secretion in humans. *Diabetologia*. 2002;45(11):1533–41.
191. López S, Bermúdez B, Pacheco YM, Villar J, Abia R, Muriana FJG. Distinctive postprandial modulation of beta cell function and insulin sensitivity by dietary fats:



- monounsaturated compared with saturated fatty acids. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(3):638–44.
192. Soriguer F, Rojo-Martínez G, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Caballero-Díaz F, et al. Olive oil has a beneficial effect on impaired glucose regulation and other cardiometabolic risk factors. Di@bet.es study. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67(9):911–6.
  193. Bonaccio M, Castelnuovo AD, Bonanni A, Costanzo S, Lucia FD, Pounis G, et al. Adherence to a Mediterranean diet is associated with a better health-related quality of life: a possible role of high dietary antioxidant content. *BMJ Open.* 2013;3(8):e003003.
  194. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013;368(14):1279–90.
  195. Sureda A, Bibiloni MDM, Martorell M, Buil-Cosiales P, Marti A, Pons A, et al. Mediterranean diets supplemented with virgin olive oil and nuts enhance plasmatic antioxidant capabilities and decrease xanthine oxidase activity in people with metabolic syndrome: The PREDIMED study. *Mol Nutr Food Res.* 2016;60(12):2654–64.
  196. García de la Torre N, Durán A, Del Valle L, Fuentes M, Barca I, Martín P, et al. Early management of type 2 diabetes based on a SMBG strategy: the way to diabetes regression--the St Carlos study : a 3-year, prospective, randomized, clinic-based, interventional study with parallel groups. *Acta Diabetol.* 2013;50(4):607–14.
  197. Álvarez-Pérez J, Sánchez-Villegas A, Díaz-Benítez EM, Ruano-Rodríguez C, Corella D, Martínez-González MÁ, et al. Influence of a Mediterranean Dietary Pattern on Body Fat Distribution: Results of the PREDIMED-Canarias Intervention Randomized Trial. *J Am Coll Nutr.* 2016;35(6):568–80.
  198. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Fitó M, Chiva-Blanch G, et al. Effect of a high-fat Mediterranean diet on bodyweight and waist circumference: a prespecified secondary outcomes analysis of the PREDIMED randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(8):666–76.
  199. Hernández-Alonso P, Bulló M, Salas-Salvadó J. Pistachios for Health: What Do We Know About This Multifaceted Nut? *Nutr Today.* 2016;51(3):133–8.
  200. Cassady BA, Hollis JH, Fulford AD, Considine RV, Mattes RD. Mastication of almonds: effects of lipid bioaccessibility, appetite, and hormone response. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(3):794–800.
  201. Hernández-Alonso P, Salas-Salvadó J, Baldrich-Mora M, Juanola-Falgarona M, Bulló M. Beneficial effect of pistachio consumption on glucose metabolism, insulin resistance, inflammation, and related metabolic risk markers: a randomized clinical trial. *Diabetes Care.* 2014;37(11):3098–105.
  202. Guasch-Ferré M, Hruby A, Salas-Salvadó J, Martínez-González MA, Sun Q, Willett WC, et al. Olive oil consumption and risk of type 2 diabetes in US women. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(2):479–86.

203. Rojo-Martínez G, Esteva I, Ruiz de Adana MS, García-Almeida JM, Tinahones F, Cardona F, et al. Dietary fatty acids and insulin secretion: a population-based study. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60(10):1195–200.
204. Thomsen C, Storm H, Holst JJ, Hermansen K. Differential effects of saturated and monounsaturated fats on postprandial lipemia and glucagon-like peptide 1 responses in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(3):605–11.
205. Imamura F, Micha R, Wu JHY, de Oliveira Otto MC, Otite FO, Abioye AI, et al. Effects of Saturated Fat, Polyunsaturated Fat, Monounsaturated Fat, and Carbohydrate on Glucose-Insulin Homeostasis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Feeding Trials. *PLoS Med.* 2016;13(7):e1002087.
206. Schwingshackl L, Christoph M, Hoffmann G. Effects of Olive Oil on Markers of Inflammation and Endothelial Function-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2015;7(9):7651–75.
207. Razquin C, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA, Mitjavila MT, Estruch R, Marti A. A 3 years follow-up of a Mediterranean diet rich in virgin olive oil is associated with high plasma antioxidant capacity and reduced body weight gain. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63(12):1387–93.
208. Ros E. Health Benefits of Nut Consumption. *Nutrients.* 2010;2(7):652–82.
209. Jenkins DJA, Kendall CWC, Banach MS, Srichaikul K, Vidgen E, Mitchell S, et al. Nuts as a Replacement for Carbohydrates in the Diabetic Diet. *Diabetes Care.* 2011;34(8):1706–11.
210. O’Neil CE, Keast DR, Nicklas TA, Fulgoni VL. Nut consumption is associated with decreased health risk factors for cardiovascular disease and metabolic syndrome in U.S. adults: NHANES 1999-2004. *J Am Coll Nutr.* 2011;30(6):502–10.
211. Tan SY, Dhillon J, Mattes RD. A review of the effects of nuts on appetite, food intake, metabolism, and body weight. *Am J Clin Nutr.* 2014;100 (Suppl. 1):412S–22S.
212. Jiang R, Manson JE, Stampfer MJ, Liu S, Willett WC, Hu FB. Nut and peanut butter consumption and risk of type 2 diabetes in women. *JAMA.* 2002;288(20):2554–60.
213. Viguiouk E, Kendall CWC, Mejia SB, Cozma AI, Ha V, Mirrahimi A, et al. Effect of Tree Nuts on Glycemic Control in Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Dietary Trials. *PLOS ONE.* 2014;9(7):e103376.
214. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;145(1):1–11.
215. Sari I, Baltaci Y, Bagci C, Davutoglu V, Erel O, Celik H, et al. Effect of pistachio diet on lipid parameters, endothelial function, inflammation, and oxidative status: a prospective study. *Nutrition.* 2010;26(4):399–404.
216. Xu J, Zhao YH, Chen YP, Yuan XL, Wang J, Zhu H, et al. Maternal Circulating Concentrations of Tumor Necrosis Factor-Alpha, Leptin, and Adiponectin in Gestational

- Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *ScientificWorldJournal*. 2014; 2014: 926932
217. Izadi V, Tehrani H, Haghighatdoost F, Dehghan A, Surkan PJ, Azadbakht L. Adherence to the DASH and Mediterranean diets is associated with decreased risk for gestational diabetes mellitus. *Nutrition*. 2016;32(10):1092-6.
  218. Diabetes and Nutrition Study Group, Spanish Diabetes Association. Diabetes Nutrition and Complications Trial: Trends in nutritional pattern between 1993 and 2000 and targets of diabetes treatment in a sample of Spanish people with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(4):984–7.
  219. Zerbinati C, Galli F, Regolanti R, Poli G, Iuliano L. Gas chromatography-mass spectrometry microanalysis of alpha- and gamma-tocopherol in plasma and whole blood. *Clin Chim Acta*. 2015;446:156–62.
  220. Marcuello C, Calle-Pascual AL, Fuentes M, Runkle I, Rubio MA, Montañez C, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in Spain using regional cutoff points for waist circumference: the di@bet.es study. *Acta Diabetol*. 2013;50(4):615–23.
  221. Martínez-Larrad MT, Fernández-Pérez C, Corbatón-Anchuelo A, Gabriel R, Lorenzo C, Serrano-Ríos M. Revised waist circumference cut-off points for the criteria of abdominal obesity in the Spanish population: Multicenter nationwide Spanish population based study. *Av En Diabetol*. 2011;27(5):168–74.
  222. Schröder H, Fitó M, Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, et al. A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *J Nutr*. 2011;141(6):1140–5.
  223. Barquiel B, Herranz L, Riveiro J, Hillman N, González N, Burgos MA, et al. The Relative Contribution of Ethnicity, Overweight and Gestational Diabetes Severity to Postpartum Abnormal Glucose Tolerance Int *J Diabetes Clin Res* 2014; 1:013.
  224. Noctor E, Dunne F. Postnatal testing following gestational diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(10):761–2.
  225. The International Expert Committee. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1327–34.
  226. Claesson R, Ignell C, Shaat N, Berntorp K. HbA1c as a predictor of diabetes after gestational diabetes mellitus. *Prim Care Diabetes*. 2017;11(1):46–51.
  227. Gingras V, Tchernof A, Weisnagel SJ, Robitaille J. Use of glycated hemoglobin and waist circumference for diabetic screening in women with a history of gestational diabetes. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013;35(9):810–5.
  228. Moon JH, Kwak SH, Jang HC. Prevention of type 2 diabetes mellitus in women with previous gestational diabetes mellitus. *Korean J Intern Med*. 2017;32(1):26–41.
  229. De Mori V, Meregalli G, Balini A, Berzi D, Carpinteri R, Forlini F, et al. Effect of a Lifestyle Intervention Program in Women at Risk for Type 2 Diabetes with a History of GDM. *JSM Health Educ Prim Health Care*. 2016; 1(3): 1021.

230. Ogunyemi D, Whitten A, Mahesan AM, Paul ABM, Boura J. Nutritional Correlates of Women with a History of Gestational Diabetes and Insulin Resistance in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2000-2010. *J Diabetes Mellitus*. 2015;6(1):69-76.
231. León-Muñoz LM, Guallar-Castillón P, Graciani A, López-García E, Mesas AE, Aguilera MT, et al. Adherence to the Mediterranean diet pattern has declined in Spanish adults. *J Nutr*. 2012;142(10):1843–50.
232. Lekva T, Michelsen AE, Aukrust P, Henriksen T, Bollerslev J, Ueland T. Leptin and adiponectin as predictors of cardiovascular risk after gestational diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16:5.
233. Tobias DK, Zhang C, Chavarro J, Olsen S, Bao W, Bjerregaard AA, et al. Healthful dietary patterns and long-term weight change among women with a history of gestational diabetes mellitus. *Int J Obes (London)*. 2016;40(11):1748–53.
234. Kgosidialwa O, Egan AM, Carmody L, Kirwan B, Gunning P, Dunne FP. Treatment With Diet and Exercise for Women With Gestational Diabetes Mellitus Diagnosed Using IADPSG Criteria. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(12):4629–36.
235. Scott-Pillai R, Spence D, Cardwell CR, Hunter A, Holmes VA. The impact of body mass index on maternal and neonatal outcomes: a retrospective study in a UK obstetric population, 2004-2011. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2013;120(8):932–9.
236. Vahratian A, Zhang J, Troendle JF, Savitz DA, Siega-Riz AM. Maternal prepregnancy overweight and obesity and the pattern of labor progression in term nulliparous women. *Obstet Gynecol*. 2004;104(5 Pt 1):943–51.
237. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Beyene J, Knowledge Synthesis Group. Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2010;341:c3428.
238. Casey BM, Mele L, Landon MB, Spong CY, Ramin SM, Wapner RJ, et al. Does Maternal BMI Influence Treatment Effect in Women with Mild Gestational Diabetes? *Am J Perinatol*. 2015;32(1):93–100.
239. Chen X, Zhao D, Mao X, Xia Y, Baker PN, Zhang H. Maternal Dietary Patterns and Pregnancy Outcome. *Nutrients*. 2016; 8(6): 351.
240. Engberg E, Stach-Lempinen B, Rönö K, Kautiainen H, Eriksson JG, Koivusalo SB. A randomized lifestyle intervention preventing gestational diabetes: effects on self-rated health from pregnancy to postpartum. *J Psychosom Obstet Gynecol*. 2017;1–6. Available at: doi.10.1080/0167482X.2017.1286642
241. Wang S, Ma J-M, Yang H-X. Lifestyle intervention for gestational diabetes mellitus prevention: A cluster-randomized controlled study. *Chronic Dis Transl Med*. 2015;1(3):169–74.
242. Renault KM, Nørgaard K, Nilas L, Carlsen EM, Cortes D, Pryds O, et al. The Treatment of Obese Pregnant Women (TOP) study: a randomized controlled trial of the effect of physical activity intervention assessed by pedometer with or without dietary intervention in obese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(2):134.e1-9.

- 243. Gesteiro E, Rodríguez Bernal B, Bastida S, Sánchez-Muniz FJ. Maternal diets with low healthy eating index or Mediterranean diet adherence scores are associated with high cord-blood insulin levels and insulin resistance markers at birth. *Eur J Clin Nutr.* 2012;66(9):1008–15.
- 244. Cho E-H, Hur J, Lee K-J. Early Gestational Weight Gain Rate and Adverse Pregnancy Outcomes in Korean Women. *PloS One.* 2015;10(10):e0140376.
- 245. Kar S, Wong M, Rogozinska E, Thangaratinam S. Effects of omega-3 fatty acids in prevention of early preterm delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized studies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;198:40–6.
- 246. Viana LV, Gross JL, Azevedo MJ. Dietary Intervention in Patients With Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials on Maternal and Newborn Outcomes. *Diabetes Care.* 2014;37(12):3345–55.
- 247. Georgoulis M, Kontogianni MD, Yiannakouris N. Mediterranean Diet and Diabetes: Prevention and Treatment. *Nutrients.* 2014;6(4):1406–23.



## IX. ANEXOS.





# Anexo I.

**Anexo I-A. Instrucciones para la paciente antes de ser sometida a la prueba de SOG**



**PREPARACION PARA LA REALIZACIÓN DE UNA SOBRECARGA ORAL  
DE GLUCOSA DE 75 g**

Se realiza a primera hora de la mañana tras un ayuno previo de 8 – 14 horas.

Los 3 días previos a la prueba se debe mantener una dieta con una cantidad de hidratos de carbono igual o superior a 150 g. Para ello debe consumir :

- 3 raciones de leche , 3 raciones de fruta y al menos un primer plato rico en hidratos de carbono (pasta, legumbres o arroz ).

Realizar una actividad física normal los tres días previos a la prueba.

Durante el tiempo que dure la pruebas (aproximadamente 3 horas) la paciente debe permanecer sentada y sin fumar.

Si durante la sobrecarga la paciente vomita deberá informar a la persona que le está realizando la prueba.

**Anexo I-B. Instrucciones para la paciente sometida a la prueba de SOG.**

**PRUEBA DE DETECCIÓN DE DIABETES GESTACIONAL**

Se va usted a realizar una prueba para detectar la posible existencia de una Diabetes durante el embarazo.

Esta prueba consta de 3 extracciones de sangre: basal, 1 hora y 2 horas.

Para la correcta realización de la prueba debe seguir las indicaciones siguientes:

1º Realizarse la extracción basal de sangre en AYUNAS.

2º Ingerir el contenido de la botella de Glucosa que le suministrará la enfermera en un tiempo no superior a 10 min.

3º **Apuntar la hora de finalización de la ingesta.**

4º Mantenerse sentada en la Sala de Espera de Extracciones sin ingerir nada sólido ni líquido. Abstenerse de fumar. **Debe estar en reposo.**

5º Avisar a la persona que le está realizando la prueba en caso de vómitos, náuseas o si tuviese que ausentarse por algún motivo.

6º A los 60 minutos de la ingesta de la glucosa, pasar a pincharse a la cabina 1. Volver a sentarse hasta la siguiente extracción.

7º A las 2 horas de la ingesta volver nuevamente a pincharse en la cabina 1 (tercera extracción)

8º Puede ir a desayunar y volver a recoger el resultado de la prueba en 1 hora.

**Anexo I-C. Cuestionario de estilo de vida.**

<b>Actividad Física</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>A, B o C</b>
Pasea al día	+ de 1 h	30-60 min.	- de 30 m	
Sube pisos por día	+ de 16	Entre 4 y 16	- de 4	
≥ 30' de deporte moderado (por semana)	+ de 3 d	Entre 1 y 3	- de 1 día	

<b>Consumo por semana</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>A, B o C</b>
Verduras y/o ensaladas	+ de 12 veces	Entre 6 y 12	- de 6	
Piezas de Frutas	+ de 12 piezas	Entre 6 y 12	- de 6	
Frutos secos	+ de 3 días	Entre 1 y 3	- de 1	
Aceite de oliva virgen extra	+ de 6 días	Entre 3 y 6	- de 3	
Pescado Azul e ibéricos	+ de 3 días	Entre 1 y 3	- de 1	
Pan y cereales integrales	+ de 6 días	Entre 3 y 6	- de 3	
Legumbres	+ de 2 días	Entre 1 y 2	- de 1	
Lácteos/quesos desnatados	+ de 6 días	Entre 3 y 6	- de 3	
Carne roja y embutido blanco	- de 3 días	Entre 3 y 6	+ de 6	
Salsas mostaza ó similares (no incluye mayonesa)	- de 2 días	Entre 2 y 4	+ de 4	
Bebidas azucaradas/ zumos	- de 2 días	Entre 2 y 4	+ de 4	
Galletas/Bollería, pan de molde, pan procesado	- de 2 días	Entre 2 y 4	+ de 4	
Alcohol (número de bebidas cada día)	Entre 1 y 4	Ninguna ó entre 4 y 6	+ de 6	
Café (de cualquier tipo)	+ de 3 al día	Menos de 3		
Bebida con comidas	Solo agua	Agua y otras	Otras	

¿Cuánto aceite de oliva consume en total al día (incluyendo el usado para freír, comidas fuera de casa, ensaladas etc.)?

**Anexo I-D. Cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea.**

Preguntas	Criterios que conceden 1 punto
1. ¿Utiliza el aceite de oliva como grasa principal?	Sí
2. ¿Cuánto aceite de oliva consume al día (incluyendo el utilizado en fritos, ensaladas, comidas fuera de casa, etc.)?	≥4 cucharadas
3. ¿Cuántas raciones de verduras y hortalizas consume al día? (1 ración: 200g. Considere guarniciones como media ración)	≥2 (≥1 en crudo o en ensalada)
4. ¿Cuántas raciones de fruta (incluyendo zumos naturales) consume al día?	≥3
5. ¿Cuántas raciones de carne roja, hamburguesas, o derivados cárnicos (embutidos, salchichas, etc.) consume al día? (1 ración: 100-150g)	<1
6. ¿Cuántas raciones de mantequilla, margarina o nata consume al día? (1 ración: 12 g)	<1
7. ¿Cuántas bebidas azucaradas o carbonatadas consume al día?	<1
8. ¿Cuánto vino bebe a la semana?	≥7 vasos
9. ¿Cuántas raciones de legumbres consume a la semana? (1 ración: 150g)	≥3
10. ¿Cuántas raciones de pescado o marisco consume a la semana? (1 ración: 100-150g, o 4-5 unidades o 200g de marisco)	≥3
11. ¿Cuántas veces a la semana consume productos de pastelería industrial (no caseros), como tarta, galletas, cookies, bollería o cremas?	<3
12. ¿Cuántas raciones de frutos secos (incluyendo cacahuetes) consume a la semana? (1 ración: 30g)	≥3
13. ¿Consume usted de forma preferente carnes blancas como pollo, pavo o conejo en lugar de carnes rojas como ternera, cerdo, hamburguesas, salchichas?	Sí
14. ¿Cuántas veces a la semana consume verduras, pasta, arroz o otros platos aderezados con sofrito (salsa hecha con tomate y cebolla, puerro, ajo y cocinado con aceite de oliva)?	≥2



## Anexo II.

## ANEXO II

### Estudio 1

# The impact of switching to the one-step method for GDM diagnosis on the rates of postpartum screening attendance and glucose disorder in women with prior GDM. The San Carlos Gestational Study

Carla Assaf-Balut<sup>a,b</sup>, Elena Bordiú<sup>a,b</sup>, Laura del Valle<sup>a</sup>, Miriam Lara<sup>a</sup>, Alejandra Duran<sup>a,b</sup>, Miguel A. Rubio<sup>a,b</sup>, Cristina Familia<sup>a</sup>, Miguel A. Herraiz<sup>c</sup>, Nuria Izquierdo<sup>c</sup>, Noelia Pérez<sup>c</sup>, María J. Torrejón<sup>d</sup>, Carmen Montañez<sup>a</sup>, Isabelle Runkle<sup>a,b</sup>, Alfonso L. Calle-Pascual<sup>a,b</sup>.

a Endocrinology and Nutrition Department, Hospital Clínico San Carlos-IdISSC, Madrid, Spain.

b Facultad de Medicina. Departamento de Medicina 2, Universidad Complutense de Madrid, Hospital Clínico San Carlos-IdISSC, Madrid, Spain.

c Gynecology and Obstetrician Department, Hospital Clínico San Carlos-IdISSC, Madrid, Spain.

d Clinical Laboratory Department, Hospital Clínico San Carlos-IdISSC, Madrid, Spain.

Publicado en el "*Journal of Diabetes and Its Complications*" en Septiembre-Octubre 2016, volumen 30.







Contents lists available at ScienceDirect

## Journal of Diabetes and Its Complications

journal homepage: [WWW.JDCJOURNAL.COM](http://WWW.JDCJOURNAL.COM)

# The impact of switching to the one-step method for GDM diagnosis on the rates of postpartum screening attendance and glucose disorder in women with prior GDM. The San Carlos Gestational Study

Carla Assaf-Balut <sup>a,b</sup>, Elena Bordiú <sup>a,b</sup>, Laura del Valle <sup>a</sup>, Miriam Lara <sup>a</sup>, Alejandra Duran <sup>a,b</sup>, Miguel A. Rubio <sup>a,b</sup>, Cristina Familiar <sup>a</sup>, Miguel A. Herraiz <sup>c</sup>, Nuria Izquierdo <sup>c</sup>, Noelia Pérez <sup>c</sup>, María J. Torrejón <sup>d</sup>, Carmen Montañez <sup>a</sup>, Isabelle Runkle <sup>a,b</sup>, Alfonso L. Calle-Pascual <sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Endocrinology and Nutrition Department, Hospital Clínico San Carlos-IdISSC, Madrid, Spain

<sup>b</sup> Facultad de Medicina, Departamento de Medicina 2, Universidad Complutense de Madrid, Hospital Clínico San Carlos-IdISSC, Madrid, Spain

<sup>c</sup> Gynecology and Obstetrician Department, Hospital Clínico San Carlos-IdISSC, Madrid, Spain

<sup>d</sup> Clinical Laboratory Department, Hospital Clínico San Carlos-IdISSC, Madrid, Spain

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 18 November 2015

Received in revised form 5 April 2016

Accepted 30 April 2016

Available online 7 May 2016

## Keywords:

Gestational diabetes mellitus

IADPSG criteria

Carpenter and Coustan criteria

Postpartum screening

Postpartum glucose disorder

## ABSTRACT

**Aims:** To compare rates of FPG-HbA1C-based postpartum-glucose disorder (PGD) of women with prior gestational diabetes mellitus (GDM) by Carpenter-Coustan criteria (CCc) versus International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria (IADPSGc).

**Methods:** 1620 women with GDM were divided into CCc group (2007–March 2012,  $n = 915$ ), and IADPSGc group (April 2012–2013,  $n = 705$ ). Pregravid (PG) body weight (BW) and body mass index (BMI) and postdelivery (PD) BW, BMI, waist circumference (WC), HOMA-insulin resistance (HOMA-IR), HbA1c, glucose and lipid profile were analysed. PGD definition: HbA1c  $\geq 5.7\%$  and/or FPG  $\geq 5.6$  mmol/L.

**Results:** Postpartum screening attendance rates (PSAr) were similar in both groups, CCc: 791 (86.5%) and IADPSGc: 570 (81%) as in PGD rates (PGDr), CCc: 233 (29.5%) and IADPSGc: 184 (32.3%). Both cohorts had similar PG-BMI, WC and PD-BMI. Both CCc and IADPSGc women had a significantly higher probability of having PGD when PG-BMI  $\geq 25$  Kg/m<sup>2</sup> (CCc: OR: 1.55; IC 95% 1.06–2.26;  $p = 0.016$ ), (IADPSGc: OR: 1.42; IC 95% 1.03–2.38;  $p = 0.046$ ) as well as when WC  $\geq 89.5$  cm, and age  $\geq 34$  years, and in CCc women when PD-WG  $> 0$  Kg, all adjusted by ethnicity and parity.

**Conclusions:** Changing GDM diagnostic methodology did not affect PSAr and PGDr, in spite of screening more women. Thus, using IADPSGc allowed the identification of a larger number of women with PGD.

© 2016 Elsevier Inc. All rights reserved.

## 1. Introduction

GDM is a condition that can compromise the health of pregnant women and the foetus. GDM markedly increases women's risk for developing type 2 diabetes mellitus (T2DM) and cardiovascular diseases (CVDs) in the future. The re-evaluation of these women postpartum becomes imperative, in order to determine whether their carbohydrate metabolism status remains impaired or not (ADA, 2015; Blumer et al., 2013; Committee on Practice Bulletins–Obstetrics, 2013; Metzger & Coustan, 1998). Unfortunately, the rate of women that

actually return for the postpartum OGTT (oral glucose tolerance test) is low (Middleton & Crowther, 2014; Tovar, Chasan-Taber, Eggleston, & Oken, 2011; Yarrington & Zera, 2015), hampering the possibility of detecting as many cases as possible.

Several Diabetes Associations recommend the OGTT as the most suitable method to evaluate glucose intolerance postpartum (ADA, 2015; Blumer et al., 2013; Committee on Practice Bulletins–Obstetrics, 2013; Metzger & Coustan, 1998; Tovar et al., 2011). However, controversies have arisen questioning the suitability and necessity of performing OGTT, as was recently stated by NICE, and the use of the HbA1c as a diagnostic tool has been proposed (NICE, 2015). Several studies have analyzed this option (Benaiges et al., 2013; Göbl et al., 2014; Picon et al., 2012; Venkataraman, Sattar, & Saravanan, 2015).

After the adoption of the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria (IADPSGc) (Metzger et al., 2010) the prevalence of GDM has increased, and consequently more women will need postpartum follow-up. Indeed, our group recently found

Duality of Interest: No potential conflicts of interest relevant to this article were reported.

\* Corresponding author at: Professor Martin Lagos s/n, Hospital Clínico San Carlos, Endocrinology and Nutrition Department, 1<sup>st</sup> Sur. E-28040 Madrid, Spain.

E-mail addresses: [acallepascual@hotmail.com](mailto:acallepascual@hotmail.com), [acalle.hcsc@salud.madrid.org](mailto:acalle.hcsc@salud.madrid.org) (A.L. Calle-Pascual).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.04.026>

1056-8727/© 2016 Elsevier Inc. All rights reserved.



that the use of IADPSGc helped identify more cases of GDM. It also resulted in an improvement in pregnancy outcomes and the prevention of maternal, labour and offspring complications (Duran, Saenz, Torrejon, et al., 2014). Since it is essential to screen these women postpartum, using HbA1c as a diagnostic tool to determine postpartum glucose disorder (PGD) could be appropriate. HbA1c is simpler and less time-consuming than the OGTT (NICE, 2015; Venkataraman et al., 2015), which is possibly an important aspect to consider in postpartum screening. This characteristic could have the ability to maximise the rate of women that will return postpartum for re-evaluation (Carmody, Egan, & Dunne, 2015; Cosson et al., 2015; Middleton & Crowther, 2014; Nielsen, Kapur, Damm, de Courten, & Bygbjerg, 2014; Yarrington & Zera, 2015). Thus, more women with PGD will be identified, signalling a risk for future development of T2DM and CVDs. Moreover, because using IADPSGc has increased the prevalence of GDM, it is only logical that we wonder what could be the consequences of using these new criteria in the postpartum period on the rate of glucose dysregulation and cardiovascular risk factors (CVRFs).

From 2007 on, the diagnostic methods used to detect PGD at our centre have been both the HbA1c and fasting plasma glucose (FPG), measured 12 weeks after giving birth (Perez-Ferre et al., 2015). Given that the IADPSGc were adopted at our centre on the 1st of April 2012, the objective of this study is to compare PGD rate – based on the use of HbA1c and FPG – between women diagnosed of GDM by Carpenter-Coustan criteria (CCc), from January 2007 to March 2012, and by IADPSGc, since April 2012 to December 2013.

## 2. Methods

### 2.1. Patients

During the study period, the Hospital Clínico San Carlos (St. Carlos Hospital) provided medical assistance to the core of the Community of Madrid, with an approximate population of 405,000. All pregnant women within the National Health System received medical care.

Universal and centralized screening has been performed since 2002 at the Central Laboratory of the St. Carlos Hospital. Women diagnosed with GDM receive special healthcare and follow-up at the Diabetes and Pregnancy Unit of the hospital. Up until 2012, the two-step ADA recommendations (O'Sullivan test and 100g 3-h OGTT) were used to identify GDM in women between 24 and 28 weeks of gestation (ADA, 2015). From April 2012 the new IADPSGc were implemented – a 75g OGTT also performed at 24–28 weeks of gestation, after an overnight fast of at least 8 hours (ADA, 2015).

Since 2007, as part of our screening program, all women with GDM are recommended to return for re-evaluation at 12 weeks postpartum. At that time, HbA1c and FPG levels are measured, an approach recently supported by NICE guidelines (NICE, 2015). We define PGD as HbA1c  $\geq 5.7\%$  or FPG  $\geq 5.6$  mmol/L – covering cases of prediabetes and diabetes. Levels below these values were considered as “no glucose disorder” (NGD). Women included in our database were those diagnosed with GDM between 2007 and 2013 and who attended their recall for testing around the third month postpartum.

From January 2007 to March 2012, 915 women were diagnosed with GDM by the CCc, of which 791 (86.5%) returned for postpartum follow-up. Thereafter, between April 2012 and December 2013 when the IADPSGc were adopted, 705 women were diagnosed with GDM and 570 (81%) returned for postpartum evaluation. Table 1 compiles information regarding these two cohorts.

### 2.2. Parameters: clinical and biochemical variables

#### 2.2.1. Clinical variables

The database collects information of women who attended postpartum evaluation. This includes PGD – our primary variable –

**Table 1**

Characteristics of women diagnosed with GDM by Carpenter-Coustan criteria (CCc) between January 2007 and March 2012, and the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria (IADPSGc) between April 2012 and December 2013.

	CCc group (n = 791/ 915; 86.5%)	IADPSGc group (n = 570/705; 81%)	p
Age (years)	34.36 $\pm$ 4.83	34.47 $\pm$ 4.85	0.134
Race/Ethnicity (%)			
Caucasian	498 (63)	377 (66.1)	0.805
Hispanic	236 (29.8)	165 (29.0)	
Others	57 (7.2)	28 (4.9)	
Family history any component of MetS	522 (66)	369 (65)	0.727
Miscarriages	242 (30)	167 (29)	0.404
Number of pregnancies n (%)			
Primiparous	308 (39)	237 (42)	0.923
Second pregnancy	251 (32)	167 (29)	
>2 pregnancies	232 (29)	166 (29)	
Prepregnancy BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	25.8 $\pm$ 4.7	25.1 $\pm$ 4.6	0.331
Post delivery BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	26.5 $\pm$ 4.6	26.0 $\pm$ 4.9	0.460
Gestational weeks at delivery	39.0 $\pm$ 1.9	39.2 $\pm$ 1.9	0.768
Delivery outcomes			0.175
Normal vaginal birth	455 (58)	341 (60)	0.700
Caesarean section	239 (30)	152 (27)	
Instrumental vaginal birth	97 (12)	77 (13)	
Birth weight (g)			
Male	3220 $\pm$ 533	3331 $\pm$ 940	0.417
Female	3151 $\pm$ 470	3158 $\pm$ 532	
Large-for-gestational age	37 (5)	29 (5)	
Small-for-gestational age	58 (7)	43 (7)	0.496
Preterm birth (<37 GW)	53 (7)	22 (4)	0.113

Data are mean  $\pm$  SDM or number (%).

MetS, metabolic syndrome. BMI, body mass index; GW, gestational weeks.

and variables found in medical records such as: demographic variables, family history of any component of metabolic syndrome (MetS), pregravid (PG) body mass index (BMI), delivery outcomes (normal birth, instrumental vaginal birth or caesarean section) and new-born health outcomes (preterm, weight at delivery, small or large for gestational age).

#### 2.2.2. Biochemical variables

In order to measure several biochemical variables, a blood sample was obtained between 08.00 and 09.00 a.m., after an overnight fast of at least 10 hours. HbA1c, standardized by the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC), was determined by high-performance liquid chromatography of ionic exchange in gradient with a Tosoh G8 analyzer (Tosoh Co, Tokyo, Japan). Serum insulin was determined by chemiluminescence immunoassay in an Immulite 2000 Xpi (Siemens, Healthcare Diagnostics, Munich). HOMA-insulin resistance (HOMA-IR) was calculated as glucose (mmol/L)  $\times$  insulin (mU/ml)/22.7.

In an Olympus 5800 (Beckman-Coulter), serum levels of HDL-cholesterol and creatinine were determined by direct and Jaffé kinetic method, respectively, while serum levels of FPG, total cholesterol, triglycerides, albumin were determined using colorimetric method with glucose-hexokinase, CHOD-PAP, GPO-PAP, green bromocresol, respectively.

LDL-cholesterol was calculated with the Friedewald formula. Apolipoprotein B and C-RP were determined by immunonephelometry and nephelometry, respectively, with a Dimension Vista (Siemens).

The quality of the methods was evaluated by the External Quality Assurance Program of the SEQC (Sociedad Española Química Clínica) with a monthly frequency.

Clinical aspects were also evaluated and the following data were recorded: weight at postpartum screening (barefoot and without



that the use of IADPSGc helped identify more cases of GDM. It also resulted in an improvement in pregnancy outcomes and the prevention of maternal, labour and offspring complications (Duran, Saenz, Torrejon, et al., 2014). Since it is essential to screen these women postpartum, using HbA1c as a diagnostic tool to determine postpartum glucose disorder (PGD) could be appropriate. HbA1c is simpler and less time-consuming than the OGTT (NICE, 2015; Venkataraman et al., 2015), which is possibly an important aspect to consider in postpartum screening. This characteristic could have the ability to maximise the rate of women that will return postpartum for re-evaluation (Carmody, Egan, & Dunne, 2015; Cosson et al., 2015; Middleton & Crowther, 2014; Nielsen, Kapur, Damm, de Courten, & Bygbjerg, 2014; Yarrington & Zera, 2015). Thus, more women with PGD will be identified, signalling a risk for future development of T2DM and CVDs. Moreover, because using IADPSGc has increased the prevalence of GDM, it is only logical that we wonder what could be the consequences of using these new criteria in the postpartum period on the rate of glucose dysregulation and cardiovascular risk factors (CVRFs).

From 2007 on, the diagnostic methods used to detect PGD at our centre have been both the HbA1c and fasting plasma glucose (FPG), measured 12 weeks after giving birth (Perez-Ferre et al., 2015). Given that the IADPSGc were adopted at our centre on the 1st of April 2012, the objective of this study is to compare PGD rate – based on the use of HbA1c and FPG – between women diagnosed of GDM by Carpenter-Coustan criteria (CCC), from January 2007 to March 2012, and by IADPSGc, since April 2012 to December 2013.

## 2. Methods

### 2.1. Patients

During the study period, the Hospital Clínico San Carlos (St. Carlos Hospital) provided medical assistance to the core of the Community of Madrid, with an approximate population of 405,000. All pregnant women within the National Health System received medical care.

Universal and centralized screening has been performed since 2002 at the Central Laboratory of the St. Carlos Hospital. Women diagnosed with GDM receive special healthcare and follow-up at the Diabetes and Pregnancy Unit of the hospital. Up until 2012, the two-step ADA recommendations (O'Sullivan test and 100g 3-h OGTT) were used to identify GDM in women between 24 and 28 weeks of gestation (ADA, 2015). From April 2012 the new IADPSGc were implemented – a 75g OGTT also performed at 24–28 weeks of gestation, after an overnight fast of at least 8 hours (ADA, 2015).

Since 2007, as part of our screening program, all women with GDM are recommended to return for re-evaluation at 12 weeks postpartum. At that time, HbA1c and FPG levels are measured, an approach recently supported by NICE guidelines (NICE, 2015). We define PGD as HbA1c  $\geq 5.7\%$  or FPG  $\geq 5.6$  mmol/l – covering cases of prediabetes and diabetes. Levels below these values were considered as “no glucose disorder” (NGD). Women included in our database were those diagnosed with GDM between 2007 and 2013 and who attended their recall for testing around the third month postpartum.

From January 2007 to March 2012, 915 women were diagnosed with GDM by the CCC, of which 791 (86.5%) returned for postpartum follow-up. Thereafter, between April 2012 and December 2013 when the IADPSGc were adopted, 705 women were diagnosed with GDM and 570 (81%) returned for postpartum evaluation. Table 1 compiles information regarding these two cohorts.

### 2.2. Parameters: clinical and biochemical variables

#### 2.2.1. Clinical variables

The database collects information of women who attended postpartum evaluation. This includes PGD – our primary variable –

**Table 1**

Characteristics of women diagnosed with GDM by Carpenter-Coustan criteria (CCC) between January 2007 and March 2012, and the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria (IADPSGc) between April 2012 and December 2013.

	CCC group (n = 791/ 915; 86.5%)	IADPSGc group (n = 570/705; 81%)	p
Age (years)	34.36 ± 4.83	34.47 ± 4.85	0.134
Race/Ethnicity (%)			
Caucasian	498 (63)	377 (66.1)	0.805
Hispanic	236 (29.8)	165 (29.0)	
Others	57 (7.2)	28 (4.9)	
Family history any component of MetS	522 (66)	369 (65)	0.727
Miscarriages	242 (30)	167 (29)	0.404
Number of pregnancies n (%)			
Primiparous	308 (39)	237 (42)	0.923
Second pregnancy	251 (32)	167 (29)	
>2 pregnancies	232 (29)	166 (29)	
Prepregnancy BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	25.8 ± 4.7	25.1 ± 4.6	0.331
Post delivery BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	26.5 ± 4.6	26.0 ± 4.9	0.460
Gestational weeks at delivery	39.0 ± 1.9	39.2 ± 1.9	0.768
Delivery outcomes			0.175
Normal vaginal birth	455 (58)	341 (60)	0.700
Caesarean section	239 (30)	152 (27)	
Instrumental vaginal birth	97 (12)	77 (13)	
Birth weight (g)			
Male	3220 ± 533	3331 ± 940	0.417
Female	3151 ± 470	3158 ± 532	
Large-for-gestational age	37 (5)	29 (5)	
Small-for-gestational age	58 (7)	43 (7)	0.496
Preterm birth (<37 GW)	53 (7)	22 (4)	0.113

Data are mean ± SDM or number (%).

MetS, metabolic syndrome. BMI, body mass index; GW, gestational weeks.

and variables found in medical records such as: demographic variables, family history of any component of metabolic syndrome (MetS), pregravid (PG) body mass index (BMI), delivery outcomes (normal birth, instrumental vaginal birth or caesarean section) and new-born health outcomes (preterm, weight at delivery, small or large for gestational age).

#### 2.2.2. Biochemical variables

In order to measure several biochemical variables, a blood sample was obtained between 08.00 and 09.00 a.m., after an overnight fast of at least 10 hours. HbA1c, standardized by the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC), was determined by high-performance liquid chromatography of ionic exchange in gradient with a Tosoh G8 analyzer (Tosoh Co, Tokyo, Japan). Serum insulin was determined by chemiluminescence immunoassay in an Immulite 2000 Xpi (Siemens, Healthcare Diagnostics, Munich). HOMA-insulin resistance (HOMA-IR) was calculated as glucose (mmol/L) × insulin (mcUI/ml)/22.7.

In an Olympus 5800 (Beckman-Coulter), serum levels of HDL-cholesterol and creatinine were determined by direct and Jaffé kinetic method, respectively, while serum levels of FPG, total cholesterol, triglycerides, albumin were determined using colorimetric method with glucose-hexokinase, CHOD-PAP, GPO-PAP, green bromocresol, respectively.

LDL-cholesterol was calculated with the Friedewald formula. Apolipoprotein B and C-RP were determined by immunonephelometry and nephelometry, respectively, with a Dimension Vista (Siemens).

The quality of the methods was evaluated by the External Quality Assurance Program of the SEQC (Sociedad Española Química Clínica) with a monthly frequency.

Clinical aspects were also evaluated and the following data were recorded: weight at postpartum screening (barefoot and without



heavy clothes on), BMI ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ), weight change (current weight-PG weight), waist circumference (WC) (cm) and blood pressure (mmHg), taken with an adequate armlet after having rested and been sitting for 10 minutes.

### 2.3. Lifestyle data collection

The evaluation of lifestyle and food patterns was accomplished by applying a previously validated semi quantitative frequency questionnaire based on the DNCT study (The diabetes and nutrition study group of the Spanish Diabetes Association, 2004). This questionnaire has been used previously (Duran et al., 2010; Ruiz-Gracia et al., 2015), and is composed of the following parameters: food intake (12 items, between  $-1$  and  $1$ ), nutrition score (value between  $-12$  and  $12$ ), physical activity (3 items, between  $-1$  and  $1$ ), lifestyle score (values  $-15$  and  $15$ ) and Mediterranean score (7 items of healthy fat pattern, values  $-7$  and  $7$ ).

### 2.4. Data analysis

The analysis was performed with SPSS version 15.0 software for Windows. Continuous variables are expressed as Mean  $\pm$  SDM and categorical values as numbers and percentages. To establish significant differences between both groups (CCc and IADPSGc), and between NGD and PGD within and between groups, Student's *t* test and chi-square test were used. Student's *t* test was performed to evaluate differences between continuous variables with normal distribution and chi-square test to assess differences between categorical variables.

Multivariate logistic regression analysis was performed to estimate the probability of having postpartum PGD. NGD or PGD was

considered as dependent variables and PG-BMI as an independent categorical value, adjusted by ethnicity and parity. Predictive variables in the binary logistic regression were stratified as independent values, PD-WC  $\geq 89.5$  and  $< 89.5$  cm, PD weight gain (weight 12 weeks PD-PG weight)  $\leq 0$  and  $> 0$  Kg, and age  $< 34$  and  $\geq 34$  years old. WC  $\geq 89.5$  cm is the cut-off point for women in Spanish population (Marcuello, Calle-Pascual, Fuentes, et al., 2013; Martínez-Larrad et al., 2011), and age  $\geq 34$  is the median age of our studied sample. Values  $p < 0.05$  were considered significant.

The study protocol was reviewed and approved by the Ethics Committee of the HCSC and conducted according to the Declaration of Helsinki.

## 3. Results

Table 1 displays the maternal characteristics of women who attended postpartum screening and compares those diagnosed with GDM either by the CCc or by IADPSGc. They both show similarities in terms of age, ethnicity, miscarriages and family history of any component of MetS. Aspects related to the outcomes of gestation, delivery and new-born were also similar. Postpartum screening attendance rates in the CCc resembled the ones in the IADPSGc group (86.5% and 81%, respectively). 124/915 (13.5%) and 135/705 (19%) women in the CCc and IADPSGc groups, respectively, did not attend postpartum screening. When comparing attenders and non-attenders, we found no significant differences in any of the analysed variables.

Table 2 outlines NGD and PGD found in both cohorts. In the CCc group, 233 (29.5%) women had PGD, of whom 1.26% had FPG  $> 6.9$  mmol/l and 1.13% had HbA1c  $\geq 6.5\%$ . Similarly in the IADPSGc

Table 2

Clinical and biochemical post-delivery data found in the CCc and IADPSGc group sorted by postpartum glucose disorder status.

	CCc group			IADPSGc group		
	All	Glucose disorder status		All	Glucose disorder status	
		NGD	PGD		NGD	PGD
N (%)	791 (86.5)	558 (70.5)	233 (29.5)	570 (81)	386 (67.7)	184 (32.3)
Age (yr)	34.4 $\pm$ 4.8	34.0 $\pm$ 4.7	34.9 $\pm$ 5.0 <sup>A</sup>	34.5 $\pm$ 4.9	33.9 $\pm$ 4.8	35.1 $\pm$ 5.0 <sup>A</sup>
Pregavid BW (Kg)	65.6 $\pm$ 12.7	65.1 $\pm$ 13.0	67.1 $\pm$ 12.3 <sup>A</sup>	65.0 $\pm$ 13.5	64.5 $\pm$ 13.7	67.4 $\pm$ 13.4 <sup>A</sup>
PG-BMI ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ )	25.8 $\pm$ 4.7	25.5 $\pm$ 4.8	26.4 $\pm$ 4.6 <sup>A</sup>	25.1 $\pm$ 4.5 <sup>*</sup>	24.6 $\pm$ 4.5 <sup>*</sup>	25.6 $\pm$ 4.7 <sup>A*</sup>
Postdelivery BW (Kg)	67.6 $\pm$ 12.4	66.9 $\pm$ 12.4	69.8 $\pm$ 12.5 <sup>A</sup>	67.9 $\pm$ 13.2	67.3 $\pm$ 13.3	70.6 $\pm$ 13.4 <sup>A*</sup>
PD-BMI ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ )	26.5 $\pm$ 4.6	26.2 $\pm$ 4.6	27.1 $\pm$ 4.5 <sup>A</sup>	26.0 $\pm$ 4.6	25.6 $\pm$ 4.3	26.9 $\pm$ 5.3 <sup>A</sup>
BW-Change (Kg)	1.45 $\pm$ 2.02	1.41 $\pm$ 1.87	2.52 $\pm$ 2.3 <sup>B</sup>	2.45 $\pm$ 4.86 <sup>#</sup>	1.93 $\pm$ 4.48 <sup>*</sup>	3.48 $\pm$ 5.85 <sup>A#</sup>
WC (cm)	86.7 $\pm$ 10.1	86.0 $\pm$ 10.1	88.3 $\pm$ 10.5 <sup>A</sup>	86.2 $\pm$ 10.1	85.5 $\pm$ 9.8	88.6 $\pm$ 10.7 <sup>A</sup>
FPG (mmol/l)	5.0 $\pm$ 0.5	4.9 $\pm$ 0.4	5.4 $\pm$ 0.5 <sup>A</sup>	5.0 $\pm$ 0.4	4.9 $\pm$ 0.4	5.3 $\pm$ 0.5 <sup>A</sup>
FPI (mcU/ml)	5.4 $\pm$ 5.5	5.0 $\pm$ 5.2	6.6 $\pm$ 6.1 <sup>A</sup>	6.6 $\pm$ 5.8	6.2 $\pm$ 4.7	7.5 $\pm$ 7.2 <sup>A</sup>
HOMA-IR	1.6 $\pm$ 1.4	1.4 $\pm$ 1.3	1.9 $\pm$ 1.6 <sup>A</sup>	1.5 $\pm$ 1.2	1.5 $\pm$ 1.2	1.7 $\pm$ 1.3 <sup>B</sup>
sBP (mm Hg)	119 $\pm$ 15	118 $\pm$ 15	120 $\pm$ 16 <sup>B</sup>	124 $\pm$ 13 <sup>#</sup>	123 $\pm$ 13 <sup>*</sup>	126 $\pm$ 16 <sup>A*</sup>
dBp (mm Hg)	73 $\pm$ 11	73 $\pm$ 11	74 $\pm$ 10 <sup>B</sup>	77 $\pm$ 11 <sup>#</sup>	76 $\pm$ 11 <sup>*</sup>	78 $\pm$ 12 <sup>A*</sup>
T-Chol. (mmol/l)	5.7 $\pm$ 1.1	5.5 $\pm$ 1.1	5.7 $\pm$ 1.1 <sup>B</sup>	5.6 $\pm$ 1.1	5.5 $\pm$ 1.3	5.7 $\pm$ 1.1 <sup>B</sup>
HDL-C (mmol/l)	1.7 $\pm$ 0.4	1.8 $\pm$ 0.4	1.7 $\pm$ 0.4 <sup>A</sup>	1.8 $\pm$ 0.4	1.9 $\pm$ 0.7 <sup>*</sup>	1.8 $\pm$ 0.4 <sup>B*</sup>
LDL-C (mmol/l)	3.4 $\pm$ 1.0	3.4 $\pm$ 1.0	3.5 $\pm$ 1.0	3.4 $\pm$ 1.0	3.4 $\pm$ 1.0	3.4 $\pm$ 1.0
Triglycerides (g/l)	101 $\pm$ 64	96 $\pm$ 60	108 $\pm$ 66 <sup>A</sup>	89 $\pm$ 45 <sup>#</sup>	88 $\pm$ 47 <sup>#</sup>	96 $\pm$ 42 <sup>A#</sup>
Apolipoprotein B (mg/dl)	101 $\pm$ 27	100 $\pm$ 26	104 $\pm$ 30 <sup>B</sup>	97 $\pm$ 26	96 $\pm$ 21	103 $\pm$ 36 <sup>B</sup>
CRP (mg/dl)	0.46 $\pm$ 0.85	0.41 $\pm$ 0.77	0.56 $\pm$ 1.1 <sup>A</sup>	0.47 $\pm$ 0.63	0.46 $\pm$ 0.43 <sup>*</sup>	0.49 $\pm$ 0.73 <sup>B*</sup>
Albumin/creatinine ratio (mg/g)	8.9 $\pm$ 11.1	8.7 $\pm$ 10.6	9.5 $\pm$ 12.4 <sup>B</sup>	5.5 $\pm$ 5.8 <sup>*</sup>	5.8 $\pm$ 6.0 <sup>*</sup>	6.7 $\pm$ 9.2 <sup>B*</sup>
HbA1c-IFCC %	5.5 $\pm$ 0.3	5.3 $\pm$ 0.2	5.9 $\pm$ 0.4 <sup>A</sup>	5.5 $\pm$ 0.4	5.3 $\pm$ 0.3	5.8 $\pm$ 0.3 <sup>A</sup>
(mmol/mol)	36 $\pm$ 2	34 $\pm$ 2	41 $\pm$ 4 <sup>A</sup>	37 $\pm$ 4	34 $\pm$ 2	40 $\pm$ 2 <sup>A</sup>
TSH mcU/mL	1.6 $\pm$ 1.3	1.5 $\pm$ 0.9	1.6 $\pm$ 1.1	1.6 $\pm$ 1.0	1.6 $\pm$ 1.1	1.5 $\pm$ 0.8
FT4 (ng/dl)	7.9 $\pm$ 1.7	7.9 $\pm$ 1.8	7.8 $\pm$ 1.5	8.2 $\pm$ 1.8	8.3 $\pm$ 1.9	8.0 $\pm$ 1.5
Nutrition score	5.4 $\pm$ 3.7	6.3 $\pm$ 4.1	5.1 $\pm$ 3.3	6.3 $\pm$ 2.9 <sup>#</sup>	6.4 $\pm$ 2.8	5.7 $\pm$ 3.1 <sup>*</sup>
Lifestyle score	4.6 $\pm$ 4.2	5.4 $\pm$ 4.6	4.8 $\pm$ 3.9	5.5 $\pm$ 3.4 <sup>#</sup>	5.6 $\pm$ 3.3	4.8 $\pm$ 3.6
MedDiet score	2.3 $\pm$ 2.2	2.4 $\pm$ 2.2	2.1 $\pm$ 2.0	2.9 $\pm$ 1.8 <sup>#</sup>	3.1 $\pm$ 1.7 <sup>*</sup>	2.5 $\pm$ 2.1 <sup>*</sup>

Data are mean  $\pm$  SDM or number (%).

CCc, Carpenter-Coustan criteria. IADPSGc, The International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria. WC, waist circumference; BMI, Body mass index; FPG, fasting plasma glucose; FPI, fasting plasma insulin; sBP, systolic blood pressure; dBp, diastolic blood pressure. PG, pregravid. CRP, C-reactive protein. NGD, non-glucose disorder (HbA1c  $< 5.7\%$  and FPG  $< 5.6$  mmol/l). PGD, postpartum glucose disorder (HbA1c  $\geq 5.7\%$  and/or FPG  $\geq 5.6$  mmol/l).

A,  $p < 0.01$  and B,  $p < 0.05$ , denote differences between NGD vs. PGD.

#,  $p < 0.01$  and \*,  $p < 0.05$ , denote differences between both cohorts (IADPSGc group vs. CCc group).



group, 184 (32.3%) women had GD, of which 1.6% had FPG  $\geq 6.9$  mmol/l and 1.22% had HbA1c  $\geq 6.5\%$ .

In both the CCc and IADPSGc groups we found that women with PGD group registered a significantly higher ( $p < 0.01$ ) age, PG-body weight (BW) and PD-BW, PG and PD-BMI and WC than the NGD group. In both cohorts' lipid levels, blood pressure, HOMA-IR, C-RP and ApoB results were more unfavourable in the PGD group than in the NGD group. Comparing PGD in both groups, women with PGD in the IADPSGc group had less unfavourable PG-BMI, PD-BMI, BW-change, sBP, dBP; and more favourable HDL, triglycerides and C-RP.

In both the CCc and IADPSGc groups, a significantly higher probability of having PGD was found in women with PG-BMI  $\geq 25$  Kg/m<sup>2</sup>, WC  $\geq 89.5$  cm, and age  $\geq 34$  years, adjusted by ethnicity and parity. In the CCc group a higher probability of having PGD was also found in women with PD-WG  $> 0$  Kg, adjusted by ethnicity and parity (Table 3).

#### 4. Discussion

The results of this study suggest that despite the fact that the use of the new criteria – supported by the IADPSG (Metzger et al., 2010) and WHO (WHO, 2013) – identifies a higher number of women with GDM, it does not disrupt the rate of women returning for postpartum screening. Our findings show how even after the adoption on the IADPSGc, the rates of attendance for postpartum screening remain steady at our centre, and are over 80% in both groups. These figures are higher than those referred to in other parts of Spain with rates of 66% (Barquiel et al., 2014; Picon et al., 2012), as well as those found in other countries with rates below 50% (Carmody et al., 2015; Cosson et al., 2015; Nielsen et al., 2014).

There could be several explanations for the high rates obtained in our setting: the different methods used in the screening process, for example. While these figures are now very high, before 2007 when the OGTT was still in use they were no higher than 65%; this is a similar value to one obtained in another study also developed in the Spanish population (Barquiel et al., 2014). Other countries such as the UK had rates that rose from 49% when using the OGTT to 62% with the use of HbA1c (Venkataraman et al., 2015). This may be proof of how many women find the OGTT inconvenient, which is a fact that has been evidenced repeatedly (Carmody et al., 2015; Cosson et al., 2015; Nielsen et al., 2014; Noctor & Dunne, 2015; Noctor et al., 2015; Venkataraman et al., 2015). These high rates could also be attributed to the efficiency of the Diabetes and Pregnancy Unit of the St. Carlos Hospital. This unit helps raise the awareness of women with prior GDM to continue follow-up and treatment even after giving birth, especially when a future pregnancy is desired. (Perez-Ferre et al., 2015). Other strategies have had varying success (Middleton & Crowther, 2014; Tovar et al., 2011; Yarrington & Zera, 2015).

**Table 3**

Multivariate linear regression analysis of categorical pregravid BMI, waist circumference (WC), post-delivery weight gain (PD-WG) and age, adjusted by ethnicity and parity, and post-delivery glucose disorder risk (HbA1c  $\geq 5.7\%$  or FPG  $\geq 5.6$  mmol/l) performed in the CCc group and IADPSGc group.

Group	Model	Pattern	$\beta$ coefficient	CI 95%	P
CCc	BMI Kg.m <sup>-2</sup>	$\geq 25$ vs. $< 25$	1.55	1.06–2.26	0.016
	WC cm	$\geq 89.5$ vs. $< 89.5$	1.98	1.16–3.35	0.009
	PD-WG Kg	$> 0$ vs. $\leq 0$	1.78	1.05–3.02	0.023
	Age yr	$\geq 34$ vs. $< 34$	1.66	1.02–2.71	0.028
IADPSGc	BMI Kg.m <sup>-2</sup>	$\geq 25$ vs. $< 25$	1.42	1.03–2.38	0.046
	WC cm	$\geq 89.5$ vs. $< 89.5$	1.98	1.16–3.35	0.009
	PD-WG Kg	$> 0$ vs. $\leq 0$	1.31	0.70–2.45	0.266
	Age yr	$\geq 34$ vs. $< 34$	2.19	1.03–4.89	0.041

CCc, Carpenter-Coustan criteria; IADPSGc, International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria; BMI, body mass index.

Data in this study also suggest that the change in diagnostic criteria did not affect the percentage of women with PGD. PGD was similar in the CCc group (29.5%) and the IADPSGc group (32.3%). Despite this similarity, it is important to consider that a higher number of women were screened in the IADPSGc than in the CCc group. These results could imply that the new criteria identify PGD in women who would have been considered healthy and missed with the CCc.

These results also could imply that not performing OGTT does not decrease the PGD rate, and the identification of women at risk of developing T2DM in the future. In fact, a recent study (Picon et al., 2012) comparing PGD rates when using either OGTT or HbA1c-FPG found similar results as ours (45.9% and 46.8% respectively), with a sensitivity of 83% and predictive value of 81%. Additionally, Benaiges et al. (2013) found that the combination of HbA1c-FPG identifies 34.7% of women with pre-diabetes and, while performing OGTT would contribute to identifying an additional 7.1%, using HbA1c identifies a superior number (10.6%) of women with this condition. Furthermore, when taking the OGTT individuals are subjected to greater variability, making the HbA1c more suitable for PGD detection. However, we have not assessed the number of women missed with impaired glucose tolerance (or diabetes based on the 2 hour result alone) and more work should be undertaken in this area. The high attendance demonstrates that it is not the need to fast that reduces postnatal attendance. We could offer a full OGTT to women on attendance for those wishing to be more comprehensively tested at postpartum screening, but feel this could disrupt the current flow of work in the laboratory.

These findings reveal how important it is to take action in the postpartum period and implement strategies for women with previous GDM. First of all, to detect women at risk and design strategies to prevent a possible progression in the future towards T2DM and CVDs. Secondly, to allow women who are planning to get pregnant in the future to do so with an optimal health status, and prevent GDM in the next pregnancy. Lifestyle intervention should be implemented, not only regarding nutritional aspects but also physical activity. It is desirable that these women maintain – even after giving birth – the same lifestyle acquired during pregnancy. This is especially important in women with abdominal obesity and over 34 years of age.

This study supports previous results (Baci, Üstüner, Keskin, Ersoy, & Avsar, 2013; Chu et al., 2007; Perez-Ferre et al., 2012) where PG-BMI appeared to be the most important modifiable risk factor associated to GDM and PGD. Consequently, the first postnatal visit presents an optimal opportunity to encourage women to aim for weight loss – with a target weight at least 5% lower than the pre-gestational one – to avoid the onset of GDM in the next pregnancy or its progression towards T2DM over the following years.

This study has some limitations. Given that the cohorts are not parallel, it is possible that changes in the rates of PGD may be due to different time trends in nutritional and lifestyle habits associated with overweight/obesity and MetS (Leon-Muñoz et al., 2012; The diabetes and nutrition study group of the Spanish Diabetes Association, 2004). However the adherence to a Mediterranean diet in Spain could have increased recently, as evidenced by the higher MedDiet and nutrition score in the IADPSGc group. This might be due to the influence of data provided by the Predimed Study in the Spanish population (Estruch, Ros, Salas-Salvadó, et al., 2013). Another limitation is the fact that our study does not compare the use of the OGTT with the HbA1c-FPG. Since 2007, OGTT is no longer in use given its low postpartum screening rates.

#### 5. Conclusion

Our findings show that the use of the IADPSGc achieves a similar rate of postpartum screening attendance than that of the CCc group. The IADPSGc also identify a similar percentage of women with PGD, even when the use of the new criteria implies an increase in the



number of women that require screening. This suggests that the use of IADPSGc can also be important in the postpartum period, helping detect more women at risk for PGD. In addition, once these women at high risk for developing T2DM and CVDs are detected, preventive measures should be adopted, especially in overweight/obese women with central obesity and women over 34 years of age.

## Funding

Fundación para Estudios Endocrinometabólicos, IdISSC Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Universidad Complutense de Madrid, Internal Medicine Department, and the Instituto de Salud Carlos III of Spain (PI14/01563). The design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, and approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication are the responsibilities of the authors alone and independent of the funders.

## Acknowledgements

Authors' Contributions: Study concept and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript, critical revision of the manuscript for important intellectual content, material support and study supervision: All authors.

All authors have seen and agree with the content of the last version of manuscript.

Our profound appreciation goes to the administrative personnel and nurses and dieticians from the Laboratory Department (María del Sol Sánchez Orta, María Victoria Saez de Parayuelo, Luzdivina Fernández Muñiz, Ana Rosa Bedia Miguel and Felix Calzada) and the Pregnancy and Diabetes Unit (Amparo Sabaté Garcia, and Consuelo Auñón Pereda).

## References

- American Diabetes Association (2015). Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*, 38(Suppl.1), s8–s16.
- Baci, Y., Üstüner, I., Keskin, H. L., Ersoy, R., & Avsar, A. F. (2013). Effect of maternal obesity and weight gain on gestational diabetes mellitus. *Gynecological Endocrinology*, 29, 133–136.
- Barquiel, B., Herranz, L., Rivero, J., Hillman, N., Gonzalez, N., Burgos, M. A., & Pallardo, L. F. (2014). The relative contribution of ethnicity, overweight and gestational diabetes severity to postpartum abnormal glucose tolerance. *International Journal of Diabetes and Clinical Research*, 1, 013.
- Benaiges, D., Chillaron, J. J., Pedro-Botet, J., Mas, A., Puig de Dou, J., Sagarra, E., ... Flores-Le Roux, A. (2013). Role of A1c in the postpartum screening of women with gestational diabetes. *Gynecological Endocrinology*, 29, 687–690.
- Blumer, I., Hadar, E., Hadden, D. R., Jovanovic, L., Mestman, J. H., Murad, M. H., & Yogeve, Y. (2013). Diabetes and pregnancy: An endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98, 4227–4249.
- Carmony, L., Egan, A. M., & Dunne, F. P. (2015). Postpartum glucose testing for women with gestational diabetes mellitus: Improving regional recall rates. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 108, e38–e41.
- Chu, S. Y., Callaghan, W. M., Kim, S. Y., Schmid, C. H., Lau, J., England, L. J., & Dietz, P. M. (2007). Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 30, 2070–2076.
- Committee on Practice Bulletins—Obstetrics (2013). Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. *Obstetrics and Gynecology*, 122, 406–416.
- Cosson, E., Bihan, H., Vittaz, L., Khiter, C., Carbillon, L., Faghfour, F., ... Valensi, P. (2015). Improving postpartum glucose screening after gestational diabetes mellitus: A cohort study to evaluate the multicentre IMPACT initiative. *Diabetic Medicine*, 32, 189–197.
- Duran, A., Martin, P., Runkle, I., Pérez, N., Abad, R., Fernández, M., ... Calle-Pascual, A. L. (2010). The benefits of self monitoring blood glucose in the management of new-onset type 2 diabetes mellitus. St Carlos Study: A prospective, randomized, clinic-based, interventional study with parallel groups. *Journal of Diabetes*, 2, 203–211.
- Duran, A., Saenz, S., Torrejon, M. J., Bordiu, E., del Valle, I., Galindo, M., ... Calle-Pascual, AL. (2014). Introduction of IADPSG criteria for the screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus results in improved pregnancy outcomes at a lower cost in a large cohort of pregnant women: The St. Carlos Gestational Diabetes Study. *Diabetes Care*, 37, 2442–2450.
- Estruch, R., Ros, E., Salas-Salvadó, J., Covas, M. I., Corella, D., Arós, F., ... Martínez-González, M. A. (2013). Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *The New England Journal of Medicine*, 368, 1279–1290.
- Göbl, C. S., Bozkurt, L., Yarragudi, R., Tura, A., Pacini, G., & Kautzky-Willer, A. (2014). Is early postpartum HbA1c an appropriate risk predictor after pregnancy with gestational diabetes mellitus? *Acta Diabetologica*, 51, 715–722.
- Leon-Muñoz, L. M., Guallar-Castillon, P., Graciani, A., Lopez-Garcia, E., Mesas, A. E., Aguilera, M. T., ... Rodríguez Artalejo, F. (2012). Adherence to the Mediterranean diet pattern has declined in Spanish adults. *Journal of Nutrition*, 142, 1843–1850.
- Marcuello, C., Calle-Pascual, A. L., Fuentes, M., Runkle, I., Rubio, M. A., Montañez, C., ... Vendrell, J. (2013). Prevalence of the metabolic syndrome in Spain using regional cutoff points for waist circumference: The diabetes study. *Acta Diabetologica*, 50, 615–623.
- Martínez-Larrad, M. T., Fernández-Pérez, C., Corbatón-Anchuelo, A., Gabriel, R., Lorenzo, C., & Serrano-Ríos, M. (2011). Revised waist circumference cut-off points for the criteria of abdominal obesity in the Spanish population: Multicenter nationwide Spanish population based study. *Avances en Diabetología*, 27, 168–174.
- Metzger, B. E., & Coustan, D. R. (1998). Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 21(Suppl. 2), s161–s167.
- Metzger, B. E., Gabbe, S. G., Persson, B., Buchanan, T. A., Catalano, P. A., Damm, P., ... Schmidt, M. I. (2010). International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*, 33, 676–682.
- Middleton, P., & Crowther, C. A. (2014). Reminder systems for women with previous gestational diabetes mellitus to increase uptake of testing for type 2 diabetes or impaired glucose tolerance. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, CD009578. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009578.pub2>.
- NICE (2015). *Diabetes in Pregnancy: Management of Diabetes and its Complications from Preconception to the Postnatal Period*. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (Available from <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3>. Accessed November 2015).
- Nielsen, K. K., Kapur, A., Damm, P., de Courten, M., & Bygbjerg, I. C. (2014). From screening to postpartum follow-up – the determinants and barriers for gestational diabetes mellitus (GDM) services, a systematic review. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 14, 41.
- Noctor, E., Crowe, C., Cardomy, L. A., Kirwan, B., O'Dea, A., Glynn, L. G., ... Dunne, F. P. (2015). ATLANTIC-DIP: Prevalence of metabolic syndrome and insulin resistance in women with previous gestational diabetes mellitus by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups criteria. *Acta Diabetologica*, 52, 153–160.
- Noctor, E., & Dunne, F. (2015). Postnatal testing following gestational diabetes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 3, 761–762.
- Perez-Ferre, N., Del Valle, L., Torrejon, M. J., Barca, I., Calvo, M. I., Matía, P., ... Calle-Pascual, A. L. (2015). Diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance development after gestational diabetes: A three-year, prospective, randomized, clinical based, Mediterranean lifestyle interventional study with parallel groups. *Clinical Nutrition*, 34, 579–585.
- Perez-Ferre, N., Fernandez, M. D., Torrejon, M. J., del Prado, N., Runkle, I., Rubio, M. A., ... Calle-Pascual, A. L. (2012). Effect of lifestyle on the risk of gestational diabetes and obstetric outcomes in immigrant Hispanic women living in Spain. *Journal of Diabetes*, 4, 432–438.
- Picon, M. J., Murri, M., Muñoz, A., Fernandez-Garcia, J. C., Gomez-Huelgas, R., & Tinahones, F. J. (2012). Hemoglobin A1c versus oral glucose tolerance test in postpartum diabetes screening. *Diabetes Care*, 35, 1648–1653.
- Ruiz-Gracia, T., Duran, A., Fuentes, M., Rubio, M. A., Runkle, I., Carrera, E. F., ... Calle-Pascual, A. L. (2015). Lifestyle patterns in early pregnancy linked to gestational diabetes mellitus diagnoses when IADPSG criteria. The St Carlos gestational study. *Clinical Nutrition*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2015.04.017> (Epub ahead of print).
- The diabetes and nutrition study group of the Spanish Diabetes Association (2004). Diabetes Nutrition and Complications Trial: Trends in nutritional pattern between 1993 and 2000 and targets of diabetes treatment in a sample of Spanish people with diabetes. *Diabetes Care*, 27, 984–987.
- Tovar, A., Chasan-Taber, L., Eggleston, E., & Oken, E. (2011). Postpartum screening for diabetes among women with history of gestational diabetes mellitus. *Preventing Chronic Disease*, 8, A124.
- Venkataraman, H., Sattar, N., & Saravanan, P. (2015). Postnatal testing following gestational diabetes: Time to replace the oral glucose tolerance test? *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 3, 754–756.
- World Health Organization (2013). *Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy*. WHO/NMH/MND/13.2. Geneva: World Health Org (Available from [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85975/1/WHO\\_NMH\\_MND\\_13.2\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85975/1/WHO_NMH_MND_13.2_eng.pdf). Accessed 29 October 2015).
- Yarrington, C., & Zera, C. (2015). Health systems approaches to diabetes screening and prevention in women with a history of gestational diabetes. *Current Diabetes Reports*, 15, 114. <http://dx.doi.org/10.1007/s11892-015-0687-1>.





Estudio 2

## **Postpartum insulin resistance syndrome in women with prior GDM identified by Carpenter-Coustan and IADPSG criteria.**

Carla ASSAF-BALUT<sup>1</sup>, Nuria GARCÍA DE LA TORRE<sup>1</sup>, Cristina FAMILIAR<sup>1</sup>, Miguel A RUBIO<sup>1,2</sup>, Elena BORDIU<sup>1,2</sup>, Alfonso L. CALLE-PASCUAL<sup>1,2</sup>

1 Endocrinology and Nutrition Department. Hospital Clínico San Carlos- Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC), Madrid, Spain.

2 Faculty of Medicine. Universidad Complutense de Madrid. Madrid, Spain.

Bajo revisión en el "Primary Care Diabetes".



Elsevier Editorial System(tm) for Primary  
Care Diabetes  
Manuscript Draft

Manuscript Number:

Title: Change in postpartum insulin resistance syndrome in women with prior GDM identified by Carpenter-Coustan and IADPSG criteria.

Article Type: Brief Reports

Keywords: Insulin Resistance; Postpartum; Gestational Diabetes Mellitus; IADPSG.

Corresponding Author: Prof. Alfonso Luis Calle-Pascual, Ph.D

Corresponding Author's Institution: Hospital Clinico San carlos

First Author: Carla Assaf-Balut, DN

Order of Authors: Carla Assaf-Balut, DN; Nuria Garcia de la Torre, MD; Laura del Valle, DN; Miguel A Rubio, MD; Elena Bordiu, PhD; Alfonso Luis Calle-Pascual, Ph.D

Abstract: To determine the rates of Insulin-Resistance-Syndrome (IRS) postpartum in women with previous GDM, comparing the Carpenter-Coustan criteria (n=915) and IADPSG criteria (n=705). IRS was significantly higher in the IADPSG group compared to the Carpenter-Coustan group (16.7% vs. 10.9%; $p < 0.001$ ), OR:1.335 (IC95% 1.202-1.788; $p < 0.001$ ), enabling the development and early application of preventive strategies.

Suggested Reviewers: Antonio Ceriello Professor  
ACERIELL@clinic.ub.es

Dora Romaguera Professor  
d.romaguera-bosch@imperial.ac.uk

Paulina W.A. Vermunt Professor  
p.w.a.vermunt@uvt.nl

## Cover Letter

August 18, 2016

Dear Sir,

On behalf of all coauthors we are submitting our article entitled "**Change in postpartum insulin resistance syndrome rate in women with prior GDM identified by Carpenter-Coustan and IADPSG criteria**" for consideration for publication in the "**Primary Care Diabetes**", as **Brief Reports**. We are hopeful that this article will be appropriate for publication in this Journal.

All authors have seen and agreed with the content of the last version of manuscript. We certify that the submission is original, that the manuscript does not, in whole or in part, infringe any copyright or violate any right of privacy or other personal or property right and that it has not been published in total or in part and is not being submitted or considered for publication elsewhere.

Sincerely

A.L. Calle-Pascual MDPHD, Professor,

Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain

Address correspondence to Dr. Alfonso L. Calle-Pascual. Professor Martin Lagos s/n, Hospital Clinico San Carlos, Endocrinology and Nutrition Department, 1ª Sur. E-28040 Madrid, Spain. E-mail: [acallepascual@hotmail.com](mailto:acallepascual@hotmail.com), [acalle.hcsc@salud.madrid.org](mailto:acalle.hcsc@salud.madrid.org).

**Change in postpartum insulin resistance syndrome in women with prior GDM identified by Carpenter-Coustan and IADPSG criteria.**

Carla ASSAF-BALUT<sup>1,2</sup>, Nuria GARCÍA DE LA TORRE<sup>1</sup>, Laura del VALLE<sup>1</sup>, Miguel A RUBIO<sup>1,2</sup>, Elena BORDIÚ<sup>1,2</sup>, Alfonso L. CALLE-PASCUAL<sup>1,2</sup>

1 Endocrinology and Nutrition Department. Hospital Clínico San Carlos- Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC), Madrid, Spain.

2 Faculty of Medicine. Universidad Complutense de Madrid. Madrid, Spain.

Address correspondence to Dr. Alfonso L. Calle-Pascual, Professor Martin Lagos s/n, Hospital Clinico San Carlos, Endocrinology and Nutrition Department, 1ª Sur. E-28040 Madrid, Spain. Phone number: 91 3303281. Fax: 913303140. E-mail: [acallepascual@hotmail.com](mailto:acallepascual@hotmail.com), [acalle.hcsc@salud.madrid.org](mailto:acalle.hcsc@salud.madrid.org).

WC: 813

**Summary**

To determine the rates of Insulin-Resistance-Syndrome (IRS) postpartum in women with previous GDM, comparing the Carpenter-Coustan criteria (n=915) and IADPSG criteria (n=705). IRS was significantly higher in the IADPSG group compared to the Carpenter-Coustan group (16.7% vs. 10.9%;p< 0.001), OR:1.335 (IC95% 1.202-1.788;p<0.001), enabling the development and early application of preventive strategies.

**Keywords:** Insulin Resistance. Postpartum. Gestational Diabetes Mellitus. IADPSG.

Gestational Diabetes Mellitus (GDM) plays an important role in the later onset of cardiovascular disease (CVD) in the postpartum period [1], leading to an increased cardiovascular risk (CVR) in women with prior GDM. This CVR is mainly associated with insulin resistance (IR), widely recognised as a promoter of CVDs [2]. IR can be associated with inflammation markers as well as with abdominal obesity (AO) and excess weight (EW), and act as a triggering factor for the development of CVDs [3]. Therefore, the postpartum identification of these set of risk factors in women with prior GDM is imperative in order to prevent the development of CVDs.

The initial identification of these women starts with GDM screening. In this regard, GDM diagnostic criteria have changed recently. Based on the data provided by the HAPO study, the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) consensus panel established new criteria (IADPSGc) for diagnosing GDM. These new screening criteria have entailed a 3.5 fold increase of GDM in our setting [4], however some of these women seem to be considered a low-risk group because IADPSGc are less stringent than Carpenter-Coustan criteria (CCc). Thus, examining them in the postpartum period presents a perfect opportunity to establish whether they are indeed a low risk group, or whether using this new criterion enables targeting more women at risk of developing future CVDs. While the association between GDM and CVDs has been established in women with prior GDM diagnosed by CCc [1], the identification of women with CVR in those diagnosed with GDM by IADPSGc has yet to be established and seems worthwhile.

We seek to determine and compare the presence of 12-weeks-postpartum insulin-resistance syndrome (IRS) in women with prior GDM identified by CCc and IADPSGc, using IRS as a predictor of CVR. Universal and centralized screening is performed since 2002 at the Central Laboratory of the St. Carlos Hospital. Women diagnosed with

GDM receive special healthcare and follow-up at the Diabetes and Pregnancy Unit of the hospital. Up until 2012, the CCc was used to identify GDM between 24-28 weeks of gestation and from April 2012 the new IADPSGc was implemented. Women included in our database were those diagnosed with GDM between 2007 and 2013 and who attended their recall for testing around the third month postpartum.

A total of 1361 out of the 1620 eligible women attended postpartum screening. 791 of these women were diagnosed with GDM by CCc, and 570 were diagnosed by the IADPSGc. Analysis of pregestational and postgestational weight and body mass index (BMI), waist circumference (WC), HOMA-IR, protein and lipid profile was performed. We assessed the presence of IRS, determined by  $\text{HOMA-IR} \geq 3.8$ ,  $\text{WC} \geq 89.5$  cm and  $\text{BMI} \geq 25$  kg/m<sup>2</sup>. The WC and HOMA-IR cut-off points used are specific to the Spanish population [5,6]. The statistical analysis was performed with SPSS version 15.0 software for Windows. Continuous variables are expressed as Mean  $\pm$  SD and categorical values as numbers and percentages. To establish significant differences student *t* test and chi-square test were used.

When comparing CCc and IADPSGc cohorts, rates of having one or two components of IRS ( $\text{WC} \geq 89.5$  cm or  $\text{BMI} \geq 25$  kg/m<sup>2</sup> and  $\text{WC} \geq 89.5$  cm) in the postpartum period were similar in both groups (36.2% vs. 35.4% y 29.8% vs. 30% respectively). However, IRS was significantly higher in the IADPSGc group compared to the CCc group (16.7% vs. 10.9%;  $p < 0.001$ ), odd ratio 1.335 (IC 95% 1.202-1.788;  $p < 0.001$ ). When comparing the IRS group in both cohorts, women with IRS in the IADPSGc group had significantly less favourable cardiovascular profile in terms of fasting plasma insulin (FPI), systolic blood pressure (sBp), diastolic blood pressure (dBp), HDL, Triglycerides, Apolipoprotein B and C- Reactive Protein (C-RP) (all  $p < 0.05$ , Table 1).

Changing GDM diagnostic criteria allows the identification of a higher number of women with IRS postpartum, which could be because IADPSGc identify a higher proportion of women with IR, associated with higher fasting plasma glucose (FPG) values. In fact, this significant difference is established when introducing impaired HOMA-IR variable which was more prevalent in the IADPSGc group. Results from our previous studies suggested that these criteria seemed to be more effective than CCc in identifying women with impaired FPG [4] which is an indicator of IR. This fact is also supported by the results obtained in this study, where FPI was significantly higher in the group of IRS in IADPSGc cohort than in the CCc cohort. Women with IRS in the IADPSGc group had less favourable cardiovascular profile than those in CCc group, and therefore have a more compromised health postpartum. Actually, inflammatory profile of women with IRS in the IADPSGc cohort was also less favourable than in the CCc cohort and this could be attributed to the fact that women in the IADPSGc cohort tend to be more insulin resistant.

In conclusion, through the use of IADPSGc for GDM screening the identification of a higher proportion of women with CVR is possible, enabling the development and early application of preventive strategies.

### ***Acknowledgements***

Funding: Fundación para Estudios Endocrinometabólicos, and IdISSC Hospital Clínico San Carlos, Madrid, and the Instituto de Salud Carlos III of Spain (PI14/01563). LdV was supported by a grant from the IdISSC and the Fundación para Estudios Endocrinometabólicos. CAB was supported by a grant from the Fundación para Estudios Endocrinometabólicos.

Duality of interest None.



**Contribution statement** All authors made substantial contributions to conception and design, acquisition of data or analysis and interpretation of data. All authors contributed to drafting the article or revising it critically for important intellectual content, and provided final approval of the version to be published. ALC-P is the guarantor of this work.

## References

1. Fadl H, Magnuson A, Östlund I, Montgomery S, Hanson U, Schwarcz E. Gestational diabetes mellitus and later cardiovascular disease: a Swedish population based case-control study. *BJOG* 121 (2014) 1530-1536.
2. Bonora E. Insulin resistance as an independent risk factor for cardiovascular disease: clinical assessment and therapy approaches. *Av Diabetol* 21 (2005) 255-261.
3. Li ZY, Wang P, Miao CY. Adipokines in inflammation, insulin resistance and cardiovascular disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 38 (2011) 888-96.
4. Duran A, Sáenz S, Torrejón MJ, Bordiú E, Del Valle L, Galindo M et al. Introduction of IADPSG criteria for the screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus results in improved pregnancy outcomes at a lower cost in a large cohort of pregnant women: the St. Carlos Gestational Diabetes Study. *Diabetes Care* 37 (2014) 2442–2450
5. Marcuello C, Calle-Pascual AL, Fuentes M, Runkle I, Rubio MA, Montañez C et al. Prevalence of the metabolic syndrome in Spain using regional cutoff points for waist circumference: the di@bet.es study. *Acta Diabetol* 50 (2013) 615–623.
6. Martínez-Larrad MT, Fernández-Pérez C, Corbatón-Anchuelo A, Gabriel R, Lorenzo C, Serrano-Ríos M. Revised waist circumference cut-off points for the criteria of abdominal obesity in the Spanish population: Multicenter nationwide Spanish Population based study. *Av Diabetol* 27 (2011) 168-17

**TABLE 1. Clinical and biochemical post-delivery data found in the CCc group and the IADPSGc group sorted by IRS components**

	CCc group			IADPSGc group		
	None Component of IRS	At least one IRS component	WC $\geq$ 89.5 cm, PD-BMI $\geq$ 25 Kg/m <sup>2</sup> , HOMA $\geq$ 3.8	None Component of IRS	At least one IRS component	WC $\geq$ 89.5 cm, PD-BMI $\geq$ 25 Kg/m <sup>2</sup> , HOMA $\geq$ 3.8
N (%)	277 (35.1)	514 (64.9)	86 (10.9)	222 (38.9)	348 (61.1)	95 (16.7) #
Age (yr)	33.3 $\pm$ 4.6	34.3 $\pm$ 4.8 <sup>B</sup>	34.6 $\pm$ 6.3 <sup>B</sup>	34.1 $\pm$ 4.9	34.7 $\pm$ 5.1 <sup>B</sup>	35.4 $\pm$ 4.1 <sup>A</sup>
Pregravid BW (Kg)	57.1 $\pm$ 6.3	69.1 $\pm$ 13.0 <sup>A</sup>	77.5 $\pm$ 15.7 <sup>A</sup>	57.4 $\pm$ 6.4	74.1 $\pm$ 13.9 <sup>A#</sup>	82.7 $\pm$ 15.2 <sup>A#</sup>
PG-BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	22.2 $\pm$ 2.1	27.2 $\pm$ 4.6 <sup>A</sup>	30.6 $\pm$ 5.8 <sup>A</sup>	22.1 $\pm$ 1.8	28.1 $\pm$ 4.6 <sup>A#</sup>	32.7 $\pm$ 4.1 <sup>A#</sup>
Postdelivery BW (Kg)	57.8 $\pm$ 1.7	71.3 $\pm$ 12.4 <sup>A</sup>	81.3 $\pm$ 13.1 <sup>A</sup>	58.1 $\pm$ 2.0	74.2 $\pm$ 13.0 <sup>A#</sup>	87.4 $\pm$ 12.0 <sup>A#</sup>
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	22.5 $\pm$ 1.7	28.1 $\pm$ 4.4 <sup>A</sup>	32.2 $\pm$ 4.4 <sup>A</sup>	22.5 $\pm$ 2.2	28.1 $\pm$ 4.5 <sup>A#</sup>	34.8 $\pm$ 4.8 <sup>A#</sup>
BW-Change (Kg)	0.28 $\pm$ 1.3	1.5 $\pm$ 2.3 <sup>B</sup>	3.11 $\pm$ 3.30 <sup>A</sup>	0.63 $\pm$ 2.9	3.11 $\pm$ 6.02 <sup>#</sup>	4.70 $\pm$ 8.18 <sup>A#</sup>
WC (cm)	78.7 $\pm$ 5.7	89.7 $\pm$ 9.8 <sup>A</sup>	101.1 $\pm$ 8.8 <sup>A</sup>	81.3 $\pm$ 4.9	91.6 $\pm$ 9.4 <sup>A*</sup>	102.2 $\pm$ 9.0 <sup>A*</sup>
FPG (mmol/l)	4.8 $\pm$ 0.4	5.1 $\pm$ 0.5 <sup>A</sup>	5.5 $\pm$ 0.7 <sup>A</sup>	4.9 $\pm$ 0.4	5.1 $\pm$ 0.5 <sup>A</sup>	5.5 $\pm$ 0.6 <sup>A</sup>
FPI (mcUI/mL)	3.6 $\pm$ 5.1	6.6 $\pm$ 6.1 <sup>B</sup>	9.1 $\pm$ 6.7 <sup>A</sup>	5.1 $\pm$ 4.1 <sup>#</sup>	9.3 $\pm$ 11.1 <sup>B#</sup>	13.8 $\pm$ 10.5 <sup>B#</sup>
HOMA-IR	1.3 $\pm$ 1.3	1.8 $\pm$ 1.5 <sup>A</sup>	4.7 $\pm$ 0.8 <sup>A</sup>	1.4 $\pm$ 1.2	2.1 $\pm$ 1.4 <sup>B*</sup>	4.9 $\pm$ 0.8 <sup>A*</sup>
sBP (mm Hg)	114.5 $\pm$ 14.4	120.5 $\pm$ 15.7 <sup>B</sup>	122.2 $\pm$ 19.2 <sup>A</sup>	120.3 $\pm$ 11.2 <sup>#</sup>	123.5 $\pm$ 18.2 <sup>B#</sup>	132.7 $\pm$ 14.5 <sup>A#</sup>
dBp (mm Hg)	71.6 $\pm$ 10.3	74.3 $\pm$ 10.7 <sup>B</sup>	75.5 $\pm$ 11.9 <sup>A</sup>	73.4 $\pm$ 10.1	77.8 $\pm$ 13.7 <sup>B#</sup>	84.9 $\pm$ 13.3 <sup>A#</sup>
T-Chol. (mg/dL)	217 $\pm$ 47	218 $\pm$ 43	212 $\pm$ 82	218 $\pm$ 48	214 $\pm$ 45	224 $\pm$ 80 <sup>B*</sup>
HDL-C (mg/dL)	71 $\pm$ 13	66 $\pm$ 14 <sup>B</sup>	59 $\pm$ 16 <sup>A</sup>	73 $\pm$ 13	69 $\pm$ 32 <sup>B</sup>	54 $\pm$ 17 <sup>A*</sup>
LDL-C (mg/dL)	128 $\pm$ 42	132 $\pm$ 36	122 $\pm$ 41	130 $\pm$ 43	131 $\pm$ 35	139 $\pm$ 42 <sup>*</sup>
Triglycerides (g/L)	88 $\pm$ 63	109 $\pm$ 67 <sup>B</sup>	124 $\pm$ 89 <sup>A</sup>	77 $\pm$ 34	101 $\pm$ 48 <sup>A</sup>	171 $\pm$ 48 <sup>A*</sup>
Apolipoprotein B (mg/dL)	95 $\pm$ 28	102 $\pm$ 28 <sup>B</sup>	111 $\pm$ 48 <sup>A</sup>	93 $\pm$ 25	103 $\pm$ 30 <sup>B</sup>	126 $\pm$ 39 <sup>A*</sup>
C-RP (mg/dl)	0.37 $\pm$ 0.89	0.50 $\pm$ 0.89 <sup>B</sup>	0.51 $\pm$ 0.30 <sup>A</sup>	0.39 $\pm$ 0.34	0.51 $\pm$ 0.64 <sup>A</sup>	1.1 $\pm$ 1.8 <sup>A#</sup>
Albumin/creatinine ratio (mg/g)	7.3 $\pm$ 8.9	9.3 $\pm$ 11.8 <sup>A</sup>	10.6 $\pm$ 9.8 <sup>A</sup>	5.7 $\pm$ 5.9	6.8 $\pm$ 7.9	8.7 $\pm$ 5.8
HbA1c-IFCC % (mmol/mol)	5.2 $\pm$ 0.2	5.6 $\pm$ 0.6 <sup>A</sup>	5.9 $\pm$ 0.3 <sup>A</sup>	5.3 $\pm$ 0.2	5.5 $\pm$ 0.4 <sup>B</sup>	6.0 $\pm$ 0.2 <sup>A</sup>
TSH mcUI/mL	1.4 $\pm$ 0.8	1.7 $\pm$ 1.4	1.9 $\pm$ 2.0	1.5 $\pm$ 0.8	1.7 $\pm$ 1.3	1.4 $\pm$ 0.6
FT4 (ng/dl)	8.0 $\pm$ 1.7	7.9 $\pm$ 1.8	7.6 $\pm$ 1.3	8.5 $\pm$ 1.9	8.2 $\pm$ 2.6	7.7 $\pm$ 1.2
Nutrition Score	5.8 $\pm$ 3.7	5.7 $\pm$ 3.9	6.4 $\pm$ 4.2	6.8 $\pm$ 3.4 <sup>*</sup>	6.5 $\pm$ 3.8 <sup>*</sup>	6.1 $\pm$ 3.2 <sup>B*</sup>
Livestyle Score	5.1 $\pm$ 3.7	4.9 $\pm$ 4.4	6.0 $\pm$ 4.7	6.1 $\pm$ 3.6 <sup>*</sup>	6.2 $\pm$ 4.3 <sup>*</sup>	5.3 $\pm$ 4.3 <sup>A*</sup>
MedDiet Score	2.4 $\pm$ 1.9	2.2 $\pm$ 2.3	1.8 $\pm$ 2.4	2.8 $\pm$ 1.9	2.7 $\pm$ 2.8	1.8 $\pm$ 1.8 <sup>A</sup>

Data are Mean  $\pm$  SDM or number (%).

PG, Pregravid; PD, Postdelivery; WC, waist circumference; BMI, Body mass index; FPG, fasting plasma glucose; FPI, fasting plasma insulin; sBP, systolic blood pressure; dBp; diastolic blood pressure; C-RP, C-reactive protein.

A, p &lt; 0.01 and B, p &lt; 0.05, denote differences between None Component of IRS group and each insulin resistance syndrome (IRS) component.

#, p &lt; 0.01 and \*, p &lt; 0.05, denote differences between both cohorts (IADPSGc group vs CCc group)



Estudio 3

## **Gestational diabetes mellitus treatment reduces obesity-induced adverse pregnancy and neonatal outcomes: the St. Carlos gestational study**

Carla Assaf-Balut<sup>1</sup>, Cristina Familiar<sup>1</sup>, Nuria García de la Torre<sup>1</sup>, Miguel A Rubio<sup>1,2</sup>, Elena Bordiú<sup>1,2</sup>, Laura del Valle<sup>1</sup>, Miriam Lara<sup>1</sup>, Teresa Ruiz<sup>1</sup>, Ana Ortolá<sup>1</sup>, Irene Crespo<sup>1</sup>, Alejandra Duran<sup>1,2</sup>, Miguel A Herraiz<sup>2,3</sup>, Nuria Izquierdo<sup>2,3</sup>, Noelia Perez<sup>2,3</sup>, María J Torrejon<sup>1,4</sup>, Isabelle Runkle<sup>1,2</sup>, Carmen Montañez<sup>1</sup>, Alfonso L Calle-Pascual<sup>1,2</sup>

1Endocrinology and Nutrition Department, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain.

2Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain.

3Gynecology and Obstetrics Department, Madrid, Spain.

4Clinical Laboratory Department, Madrid, Spain Hospital Clínico San Carlos- IdISSC, Madrid, Spain

Publicado en el "*BMJ Open Diabetes Research and Care*" en Diciembre 2016, Volumen 4.



# Gestational diabetes mellitus treatment reduces obesity-induced adverse pregnancy and neonatal outcomes: the St. Carlos gestational study

Carla Assaf-Balut,<sup>1</sup> Cristina Familiar,<sup>1</sup> Nuria García de la Torre,<sup>1</sup> Miguel A Rubio,<sup>1,2</sup> Elena Bordiú,<sup>1,2</sup> Laura del Valle,<sup>1</sup> Miriam Lara,<sup>1</sup> Teresa Ruiz,<sup>1</sup> Ana Ortolá,<sup>1</sup> Irene Crespo,<sup>1</sup> Alejandra Duran,<sup>1,2</sup> Miguel A Herraiz,<sup>2,3</sup> Nuria Izquierdo,<sup>2,3</sup> Noelia Perez,<sup>2,3</sup> Maria J Torreon,<sup>1,4</sup> Isabelle Runkle,<sup>1,2</sup> Carmen Montañez,<sup>1</sup> Alfonso L Calle-Pascual<sup>1,2</sup>

**To cite:** Assaf-Balut C, Familiar C, García de la Torre N, *et al*. Gestational diabetes mellitus treatment reduces obesity-induced adverse pregnancy and neonatal outcomes: the St. Carlos gestational study. *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2016;4:e000314. doi:10.1136/bmjdr-2016-000314

Received 21 August 2016  
Revised 23 September 2016  
Accepted 19 October 2016



CrossMark

<sup>1</sup>Endocrinology and Nutrition Department, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain

<sup>2</sup>Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

<sup>3</sup>Gynecology and Obstetrics Department, Madrid, Spain

<sup>4</sup>Clinical Laboratory Department, Madrid, Spain  
Hospital Clínico San Carlos-IdISSC, Madrid, Spain

**Correspondence to**  
Dr Alfonso L Calle-Pascual;  
acallepascual@hotmail.com

## ABSTRACT

**Background:** Obesity and gestational diabetes mellitus (GDM) increase the morbidity of the mother and newborn, which could increase further should they coexist. We aimed to determine the risk of adverse pregnancy and neonatal outcomes associated with excess weight (EW), and within this group identify potential differences between those with and without GDM.

**Methods:** We carried out a post-hoc analysis of the St. Carlos Gestational Study which included 3312 pregnant women, arranged in 3 groups: normal-weight women (NWw) (2398/72.4%), overweight women (OWw) (649/19.6%) and obese women (OBw) (265/8%). OWw and OBw were grouped as EW women (EWw). We analyzed variables related to adverse pregnancy and neonatal outcomes.

**Results:** The relative risk (95% CI) for GDM was 1.82 (1.47 to 2.25;  $p<0.0001$ ) for OWw, and 3.26 (2.45 to 4.35;  $p<0.0001$ ) in OBw. Univariate analysis showed associations of EW to higher rates of prematurity, birth weight >90th centile, newborns admitted to neonatal intensive care unit (NICU), instrumental delivery and cesarean delivery (all  $p<0.005$ ). Multivariate analysis, adjusted for parity and ethnicity, showed that EW increased the risk of prematurity, admission to NICU, cesarean and instrumental delivery, especially in EWw without GDM. NWw with GDM had a significantly lower risk of admission to NICU and cesarean delivery, compared with NWw without GDM.

**Conclusions:** EW is detrimental for pregnancy and neonatal outcomes, and treatment of GDM contributes to lowering the risk in EWw and NWw. Applying the same lifestyle changes to all pregnant women, independent of their weight or GDM condition, could improve these outcomes.

## INTRODUCTION

Adverse maternal and neonatal outcomes are determined by two main risk factors: excess weight (EW) and hyperglycemia.<sup>1–3</sup> Both are intimately related<sup>4–6</sup> where having excess

## Significance of this study

### What is already known about this subject?

- Adverse maternal and neonatal outcomes are determined by two main risk factors: excess weight and hyperglycemia.

### What are the new findings?

- Our study reveals that any state of excess weight is associated with an increased risk of adverse events. However, we failed to establish these same associations with gestational diabetes mellitus (GDM) since our data shows that women with excess weight and GDM did not have an added risk for complications and that it could even, in some cases, have a protective role.

### How might these results change the focus of research or clinical practice?

- Such intervention aims to change lifestyle patterns of pregnant women to reduce adverse outcomes of GDM, which seems to benefit both normal-weight women and excess-weight women.

body mass index (BMI) increases the risk of having gestational diabetes mellitus (GDM). Previous studies have shown strong associations between pregestational obesity (OB) and increased maternal and neonatal morbidity,<sup>7–13</sup> and similar results were found in those who gained excessive body weight during pregnancy.<sup>14–16</sup> On the other hand, GDM significantly increases the risk for obstetric complications.<sup>2–3</sup> Considering that both EW and GDM coexist frequently because of their shared physiopathological characteristics derived from insulin resistance, it becomes rather challenging to determine the specific effects on maternal and neonatal outcomes of each one independently.



## Clinical care/education/nutrition/psychosocial research

Recently the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study<sup>7,8</sup> revealed OB as being an independent risk factor for adverse maternal and neonatal outcomes, where GDM was found to provide an added risk. In this study those women diagnosed with GDM were not treated and only those who met the diagnostic criteria for diabetes were.

Changes in lifestyle, including nutritional habits and physical activity, are a key measure adopted in the handling of hyperglycemia in pregnant women. These measures have shown improvements in obstetric and neonatal complications. While a few studies have suggested betterments in women treated before the pregnancy,<sup>17</sup> others where treatment measures were adopted during the pregnancy showed mixed results.<sup>18–20</sup> These results ranged from lacking improvements in pregnancy outcomes to having some in certain analyzed variables.

The St. Carlos Gestational Study<sup>21</sup> has recently shown a 3.5-fold increase of GDM after the adoption of the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria (IADPSGc). However, parallel to this increase, a decrease in adverse maternal and neonatal outcomes was observed following the treatment of these women. Hence, this presents an opportunity to analyze EW as an independent risk factor for adverse maternal and neonatal outcomes through evaluation of the potential differences between women with pregestational EW and normal weight (NW). Additionally, we tried to determine whether women with EW and diagnosed with GDM (subjected to a specific intervention and follow-up) had lower risk for maternal and neonatal complications compared with those with EW who did not have GDM (who only received standard maternity care). We hypothesize that the negative impact of EW in pregnancy and neonatal complications can be significantly lowered when GDM is diagnosed and treated. Consequently, we carried out a post-hoc analysis of the St. Carlos Gestational Study.

## SUBJECTS AND METHODS

### Study design

The St. Carlos Hospital (HCSC) covers a population of 440 000 and it is the only specialized center in the heart of the Community of Madrid where centralized and universal screening of GDM is carried out. Our hospital is equipped with a specialized endocrinology unit (diabetes and pregnancy unit) where the management and follow-up of patients with GDM takes place. In April 2012 our endocrinology department adopted the application of the IADPSGc for the GDM diagnosis, switching from the former use of the Carpenter-Coustan criteria (CCc). This all lead to the emergence of the St. Carlos' study which in turn motivated this post-hoc analysis.

### Study population

A total of 3312 pregnant women receiving prenatal medical care at the HCSC, who were screened for GDM

at 24–28 weeks of gestation using an oral glucose tolerance test (OGTT) from April 2011 to March 2013, were included in this study. The population had a mean age of 31.6 years and the mean maternal BMI at the OGTT was 25.8 kg/m<sup>2</sup>. Mean prepregnancy BMI (PPBMI), calculated based on patients' self-reported prepregnancy body weight (PPBW), was 23 kg/m<sup>2</sup>. Pregnant women were categorized into three groups according to PPBMI: normal-weight women (NWw) <25 kg/m<sup>2</sup>, (2398/72.4%), overweight women (OWw) 25–29.9 kg/m<sup>2</sup>, (649/19.6%) and obese women (OBw) ≥30 kg/m<sup>2</sup>, (265/8%). For GDM diagnosis, CCc were applied from April 2011 to March 2012 and IADPSGc from April 2012 to March 2013.

### Clinical variables

Demographic and clinical baseline variables regarding maternal characteristics were collected at the time of the OGTT, reflected in table 1. These variables were based on aspects regarding age at pregnancy diagnosis (years), ethnicity (Caucasian, Hispanic, African, Asian, and others), self-reported maternal PPBW (kg), PPBMI (kg/m<sup>2</sup>), weight gain until the week of the OGTT, smoking habit, parity, family history of any component of metabolic syndrome (MetS) and history of prior miscarriage or GDM. Since women were followed up until delivery, we also collected data regarding adverse pregnancy and neonatal outcomes related to: gestation (gestational hypertension), delivery (cesarean and instrumental deliveries) and neonate status (prematurity <37 weeks, birth weight <10th centile and >90th centile, admission to neonatal intensive care unit (NICU), Apgar score <7 at 1 min).

### GDM—lifestyle treatment procedure

Women diagnosed with GDM were referred to the Diabetes and Pregnancy Unit of the HCSC where they were given lifestyle and dietary recommendations<sup>21</sup> aimed at an optimal glucose control. These recommendations were built on Mediterranean diet principles, based on a daily consumption of at least two servings of vegetables, at least two pieces of fruit, increasing intake of extra virgin olive oil, oily fish, nuts, whole grain cereals and skimmed milk while avoiding processed foods, cakes, pastries, soft drinks and juices. They were simultaneously encouraged to increase their aerobic physical activity, daily when possible. The glycemic targets were defined by fasting and preprandial glucose <90 mg/dL (5 mmol/L) and 1-hour postmeal <120 mg/dL (6.6 mmol/L). These measures were not aimed at a weight loss, which however could have happened indirectly. Patients without GDM received a standard pregnancy follow-up at the obstetric clinic. For all pregnant women weight gain during pregnancy depended on their PPBMI, where NWw, OWw and OBw were recommended to gain a total of 11.5–16 kg (0.42 kg/per week), 7–11.5 kg (0.28 kg/per week) and 5–9 kg (0.22 kg/per week), respectively.

**Table 1** Characteristics of maternal population, gestation and delivery outcomes by prepregnancy BMI (kg/m<sup>2</sup>)

	All	<25 kg/m <sup>2</sup>	25–29.9 kg/m <sup>2</sup>	p Value 25–29.9 vs <25 kg/m <sup>2</sup>	≥30 kg/m <sup>2</sup>	p Value ≥30 vs <25 kg/m <sup>2</sup>	p Value ≥25 vs <25 kg/m <sup>2</sup>
N	3312	2398 (72.4)	649 (19.6)		265 (8.0)		
Age (year)	31.6±5.7	31.5±5.8	32.2±5.6	0.093	31.7±5.5	0.865	0.372
BW (kg)	69.4±12.5	63.3±6.4	75.2±7.3	0.0001	87.8±12.8	0.001	0.0001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.8±3.1	23.9±2.4	29.0±1.9	0.0001	33.9±2.9	0.001	0.0001
WG at screening	25.2±3.1	25.1±2.8	25.4±4.2	0.959	25.3±3.1	0.325	0.834
Prepregnancy BW (kg)	61.9±11.7	56.9±6.6	69.9±6.9	0.0001	84.7±5.7	0.001	0.0001
Prepregnancy BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.0±4.3	21.5±2.1	27.0±1.4	0.0001	32.7±2.2	0.001	0.0001
Weight gain at screening	6.0±4.4	6.5±4.3	5.2±3.9	0.001	3.6±5.4	0.001	0.001
<5 kg	1468 (34.0)	667 (27.8)	303 (46.7)	0.001	155 (58.6)	0.001	0.001
>5 kg	2187 (66.0)	1731 (72.2)	346 (53.3)	0.001	110 (41.4)	0.001	0.0001
Ethnicity (in rows)				0.001		0.01	0.001
Caucasian	2056 (62.1)	1568 (76.3)	335 (16.3)		153 (7.4)		
Hispanic	1140 (34.4)	750 (65.8)	286 (25.1)		104 (9.1)		
African	39 (1.2)	35 (89.7)	2 (5.1)		2 (5.1)		
Asian	59 (1.8)	31 (52.5)	23 (39)		5 (8.5)		
Others	18 (0.1)	13 (72.2)	3 (16.7)		2 (11.1)		
Parity: primiparous	1469 (44.4)	1158 (48.3)	218 (33.6)	0.001	93 (35.2)	0.001	0.001
Prenatal smoker	438 (13.5)	336 (14.0)	74 (11.4)	0.088	28 (10.8)	0.252	0.282
Current smoker	356 (10.8)	254 (10.6)	74 (11.4)	0.075	28 (10.8)	0.693	0.145
Family history of MetS	1510 (45.6)	937 (39.1)	385 (59.3)	0.001	188 (70.9)	0.001	0.004
Prior miscarriage	790 (23.9)	543 (22.6)	180 (27.7)	0.001	67 (25.2)	0.01	0.010
Prior GDM	62 (1.9)	39 (1.6)	10 (1.5)	0.78	13 (4.9)	0.001	0.013
CCc GDM-screens (n)	1750	1185	421		144		
GDM/NGT (n)	185/1565	68/1117	82/339	0.003	35/109	0.0001	0.0001
GDM rate (%)	10.6	5.7	19.5	0.001	24.3	0.0001	0.0001
Weight gain at screening (kg, GDM/NGT)	5.9±6.8/	7.3±8.0/	5.0±4.2/	0.005	3.1±4.2/	0.001	0.001
	6.0±4.7	6.5±4.6	4.9±4.4	0.006	3.3±4.8	0.001	0.001
IADPSGc GDM-screens (n)	1562	1213	228		121		
GDM/NGT (n)	542/1020	319/894	142/86	0.0001	81/40	0.0001	0.0001
GDM rate (%)	34.7	26.3	62.2	0.0001	66.9	0.0001	0.0001
Weight gain at screening (kg, GDM/NGT)	5.8±3.8/	6.5±3.1/	5.2±3.8/	0.003	3.7±5.3/	0.0001	0.0001
	6.2±4.1	6.5±4.0	5.6±3.5	0.001	4.4±7.2	0.0001	0.001
GDM pooled RR (95% CI)		1	1.82 (1.47–2.25)	0.0001	3.26 (2.45–4.35)	0.001	
Maternal							
Gestational hypertension	125 (3.8)	86 (3.6)	28 (4.3)	0.502	11 (5.2)	0.316	0.087
Cesarean section	755 (22.8)	476 (19.8)	189 (29.1)	0.01	90 (34.0)	0.003	0.001
Instrumental delivery	402 (12.1)	250 (10.4)	95 (14.7)	0.013	57 (21.6)	0.01	0.014

Results expressed as mean±SDM or n (%).

BMI, body mass index; BW, body weight; CCc, Carpenter-Coustan criteria; GDM, gestational diabetes mellitus; IADPSGc, International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria; MetS, metabolic syndrome; NGT, normal glucose tolerance; RR, relative risk; WG, weeks of gestation.



## Clinical care/education/nutrition/psychosocial research

## Statistical analysis

SPSS V.15.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA) was used for statistical analysis. Continuous variables are expressed as mean±standard deviation of mean (SDM), and categorical variables as percentages or numbers. The statistical differences between the averages of continuous variables were determined with the Student's t-test or non-parametric Mann-Whitney test and categorical variables by the one-way variance tests and  $\chi^2$  test. PPBMI categories for univariate analysis were NWw, OWw and OBw. Multivariate analysis adjusted for ethnicity and parity was performed to assess the risk of overweight (OW) and OB with adverse pregnancy and neonatal outcomes, but due to sample size problems both were included in the same group defined as EW women (EWw). Results for each adverse outcome are presented as ORs with 95% CI. Also, this study's cohort was stratified as follows into five groups considering BMI and the absence or presence of GDM: (a) NWw, no GDM as reference group (b) NWw, GDM, (c) raw EW, (c1) EWw, no GDM, (c2) EWw, GDM. We proceeded to make comparisons of ORs of each group to the group of reference, and determined associations of different maternal PPBMI categories with different adverse pregnancy and neonatal outcomes. Values of  $p < 0.05$  were considered significant.

The study protocol was reviewed and approved by the Ethics Committee of the HCSC and conducted according to the Declaration of Helsinki.

## RESULTS

Table 1 shows the characteristics of the studied cohort. NWw, OWw and OBw rates in Caucasians were 76.3%, 16.3% and 7.4%, respectively, whereas the prevalence of EWw seemed to be more frequent in Hispanics (65.8%, 25.1 and 9.1%, respectively) as well as in Asians (52.5%, 39% and 8%, respectively). OWw and OBw compared with NWw had a higher rate of prior miscarriages (27.7% and 25.5% vs 22.6%;  $p < 0.001$ , respectively), had more frequently a family history of MetS (59.3% and 70.9% vs 39.1%;  $p < 0.001$ , respectively) and were less frequently primiparous (33.6% and 35.2% vs 48.3%;  $p < 0.001$ , respectively). No differences related to age, smoking and gestational age at diagnosis were observed. Women with EW (OW and OB) happened to have gained less weight at GDM screening than those with NW (5.2±3.9 kg and 3.6±5.4 kg vs 6.5±4.3 kg;  $p < 0.001$  respectively). Table 1 displays weight gain of women with GDM or normal glucose tolerance (NGT) in both CCc and IADPSGc groups. GDM prevalence in the CCc group was of a 10.6% (185/1750) and in the IADPSGc group was of 34.7% (185/1750). In addition, OWw and OBw had higher GDM rates than NWw, in both the CCc (82/421 (19.5%) and 35/144 (24.3%) vs 68/1185 (5.7%);  $p < 0.0001$ , respectively) and IADPSGc group (142/228 (62.2%) and 81/121 (66.9%) vs 319/1213 (26.3%);  $p < 0.0001$ , respectively). The pooled relative risk (95% CI) for GDM was 1.82 (1.47 to 2.25;

$p < 0.0001$ ) for OWw, and 3.26 (2.45 to 4.35;  $p < 0.0001$ ) in OBw. Compared with NWw, those with EW had higher rates of Cesarean section (C-section) ( $p < 0.001$ ) and instrumental delivery ( $p < 0.014$ ).

Table 2 provides information regarding characteristics of fetal development and newborn. EWw compared with NWw had babies with a higher abdominal circumference (AC, cm) in the third trimester (28.5±2.0 vs 27.9±2.5;  $p < 0.025$ ), higher weight estimation (g) (2019±295 vs 1956±263;  $p < 0.0001$ ) and a lower normal intrauterine growth (NIG) for gestational age in the second trimester which prevailed in the third trimester (85.3% vs 87%;  $p < 0.019$ ). Compared with NWw, those with EW had higher rates of prematurity ( $p < 0.0001$ ), newborns with a birth weight >90th centile ( $p < 0.042$ ) and newborns admitted to NICU ( $p < 0.001$ ).

Table 3 shows a multivariate analysis adjusted for ethnicity and parity clustering both OWw and OBw in the same group (EWw), using NWw with no GDM as the reference group. OR for EWw were significantly higher for prematurity (OR 2.42 (95% CI 1.73 to 3.39);  $p < 0.0001$ ), admission to NICU (OR 2.93; 95% CI 2.15 to 3.99;  $p < 0.0001$ ), cesarean delivery (OR 1.53; 95% CI 1.19 to 1.97;  $p < 0.001$ ) and instrumental delivery (OR 1.35; 95% CI 1.04 to 1.76;  $p < 0.026$ ). This tendency was mainly observed in EWw with no GDM, while ORs for EWw with GDM are similar to those found in the reference group. Moreover, NWw with GDM had a significantly lower risk of admission to NICU (OR 0.61; 95% CI 0.39 to 0.95;  $p < 0.03$ ) and C-section (OR 0.42; 95% CI 0.31 to 0.57;  $p < 0.001$ ), in comparison to NWw without GDM. No significant differences were found in other analyzed variables.

## DISCUSSION

Data obtained in this study associates EWw with having an increased risk of adverse maternal and neonatal outcomes, in particular in terms of rates of GDM, prematurity, birth weight >90th centile, admission to NICU, cesarean and instrumental delivery. After adjusting for confounding factors, EW continued to be associated with higher rates of prematurity, admission to NICU, C-section and instrumental delivery. Surprisingly, the results of this study suggest that these adverse outcomes seem to be somewhat reduced in EWw with GDM, when this condition was treated. In fact, this group displayed similar risks to NWw with no GDM, leading us to believe that through treatment of GDM adverse pregnancy and neonatal outcomes could be reduced. In addition, NWw with treated GDM had significantly lower rates of admission to NICU and cesarean delivery in comparison to those who did not have GDM. To the best of our knowledge, in all the literature available this is the first study to associate GDM diagnosis with a reduction of adverse pregnancy and neonatal outcomes. However, recently it has been reported how treatment of GDM with nutritional therapy could be associated with having a lower

**Table 2** Characteristics of fetal development (ultrasound data) and newborn by maternal prepregnancy BMI (kg/m<sup>2</sup>)

	All	<25 kg/m <sup>2</sup>	25–29.9 kg/m <sup>2</sup>	p Value 25–29.9 vs <25 kg/m <sup>2</sup>	≥30 kg/m <sup>2</sup>	p Value ≥30 vs <25 kg/m <sup>2</sup>	p Value ≥25 vs <25 kg/m <sup>2</sup>
N	3312	2398 (72.4)	649 (19.6)		265 (8.0)		
Fetal growth							
GA at 2nd trimester	20.3±3.8	20.2±1.5	20.5 ±8.1	0.179	20.4 ±1.2	0.151	0.165
Biparietal diameter (cm)	4.9±1.0	4.9±1.2	4.8 ±0.9	0.185	4.9 ±0.6	0.866	0.234
AC (cm)	15.6±1.5	15.5±1.8	15.7 ±1.8	0.678	15.6 ±1.5	0.222	0.362
Femur length (cm)	3.3±0.7	3.3±0.4	3.3 ±0.4	0.377	3.5 ±1.9	0.001	0.029
NIG for GA n (%)	2882 (87)	2096(87.4)	554 (85.5)	0.016	230(86.8)	0.067	0.048
GA at 3rd trimester	32.1±5.7	32.2±6.7	32.0 ±1.0	0.549	32.0 ±1.2	0.197	0.468
Biparietal diameter (cm)	8.2±2.1	8.3±2.4	8.2 ±1.0	0.800	8.2 ±0.4	0.788	0.723
AC (cm)	28.1±2.6	27.9±2.5	28.6 ±2.5	0.034	28.5 ±2.0	0.001	0.025
Femur length (cm)	6.2±1.5	6.2±1.8	6.1±0.3	0.809	6.1±0.4	0.980	0.791
Weight estimation (g)	1968±269	1956±263	1991±277	0.011	2019±295	0.002	0.0001
NIG for GA n (%)	2931 (86.5)	2086 (87)	558 (86)	0.049	226(85.3)	0.035	0.019
Newborn							
GA (weeks)	39.2±1.8	39.1±1.9	38.2±1.9	0.501	38.5±1.1	0.964	0.339
Prematurity (<37 weeks)	199 (6.0)	94 (3.9)	64 (9.8)	0.001	41 (15.5)	0.0001	0.0001
Birth weight (g)	3201±501	3170±486	3242±513	0.288	3307±521	0.090	0.083
Birth weight >90 centile	148 (4.2)	93 (3.8)	31 (4.8)	0.064	24 (9.1)	0.001	0.042
Birth weight <10 centile	228 (6.9)	170 (7.1)	38 (5.9)	0.091	20 (7.5)	0.337	0.411
Apgar score <7 at 1 min	120 (3.6)	75 (3.1)	17 (2.7)	0.387	28 (10.6)	0.190	0.202
Admission to NICU	238 (7.2)	110 (4.6)	80 (12.3)	0.001	48 (18.1)	0.001	0.001

Results expressed as mean±SDM or n (%).

AC, abdominal circumference; BMI, body mass index; GA, gestational age; NICU, neonatal intensive care unit; NIG, normal intrauterine growth.



## Clinical care/education/nutrition/psychosocial research

**Table 3** Relationship between prepregnancy excess weight (BMI $\geq$ 25 kg/m<sup>2</sup>), GDM and outcomes adjusted to parity and ethnicity

Outcome	OR	95% CI	p Value
Prematurity <37 weeks			
No excess weight no GDM	1		
GDM	0.742	0.437 to 1.258	0.267
Excess weight	2.423	1.734 to 3.385	0.0001
No GDM	3.144	2.148 to 4.593	0.0001
GDM	1.161	0.539 to 2.369	0.639
Birth weight <10 centile			
No excess weight no GDM	1		
GDM	0.893	0.592 to 1.346	0.588
Excess weight	1.116	0.816 to 1.536	0.453
No GDM	1.145	0.785 to 1.677	0.450
GDM	1.023	0.562 to 1.835	0.967
Birth weight >90 centile			
No excess weight no GDM	1		
GDM	0.979	0.569 to 1.682	0.937
Excess weight	1.082	0.722 to 1.622	0.701
No GDM	1.116	0.711 to 1.689	0.952
GDM	1.362	0.663 to 2.798	0.401
Apgar score <7 at 1 min			
No excess weight no GDM	1		
GDM	0.827	0.452-1.514	0.539
Excess weight	1.270	0.755 to 2.136	0.220
No GDM	1.273	0.672 to 2.413	0.284
GDM	1.363	0.544 to 3.423	0.511
Admission to NICU			
No excess weight no GDM	1		
GDM	0.610	0.390 to 0.953	0.030
Excess weight	2.929	2.154 to 3.983	0.0001
No GDM	4.051	2.735 to 6.106	0.0001
GDM	1.650	1.013 to 2.716	0.049
Gestational hypertension			
No excess weight no GDM	1		
GDM	0.658	0.394 to 1.100	0.110
Excess weight	1.059	0.686 to 1.637	0.795
No GDM	0.738	0.347 to 1.531	0.403
GDM	1.229	0.717 to 2.107	0.454
Cesarean section			
No excess weight no GDM	1		
GDM	0.419	0.310 to 0.566	0.001
Excess weight	1.528	1.187 to 1.967	0.001
No GDM	1.932	1.393 to 2.679	0.0001
GDM	1.050	0.701 to 1.575	0.724
Instrumental delivery			
No excess weight no GDM	1		
GDM	1.218	0.906 to 1.636	0.191
Excess weight	1.349	1.036 to 1.755	0.026
No GDM	1.540	1.077 to 2.201	0.010
GDM	1.071	0.714 to 1.626	0.404

BMI, body mass index; GDM, gestational diabetes mellitus; NICU, neonatal intensive care unit.

risk of having certain adverse pregnancy and neonatal outcomes.<sup>22</sup>

The rates of OWw (19%) and OBw (8%) are markedly lower to that obtained in the HAPO study<sup>7 8</sup> however similar to those provided by other studies performed in the same geographical area as ours<sup>6 23</sup> which reports the

prevalence of EW in women at childbearing age.<sup>24</sup> In contrast with the HAPO study, where women meeting GDM criteria were not treated, those in our study were the main focus of treatment is on achieving an optimal glycemic control mainly managed by changing these women's lifestyle, which indirectly positively affected

weight gain. The main cornerstones of this intervention was both consuming low caloric density and glycemic index foods,<sup>21</sup> achieved through incorporation of a daily intake of nuts and whole cereals as well as avoidance of foods with a high glycemic index. Women who followed these recommendations had better outcomes than EWw with no GDM. Whether these benefits come from the controlled weight gain that consequently this intervention entails remains unclear because, unfortunately, we were unable to include and therefore analyze weight gain after GDM screening in the no GDM group.

As would be expected we found that pregestational EWw was associated with higher rates of Hispanic ethnicity, family history of MetS (including OB), obstetric history of prior miscarriages, GDM, and multiparity.<sup>6</sup> After adjustment, pregestational EWw remains associated with higher risks of prematurity, admission to NICU, C-section and instrumental delivery. These findings are in the line with what has been published previously, where OB increases the risk of prematurity,<sup>10 11</sup> cesarean delivery<sup>12</sup> and admission to NICU.<sup>25</sup> Pregestational EWw had a significantly higher 2.4-fold risk of prematurity, in particular regarding EWw with no GDM (3.1-fold risk). OB is linked to a proinflammatory status caused by both production of adipokines and cytokines. These make spontaneous labor more probable as they promote cervical ripening and contractions, following stimulation of prostaglandins.<sup>10</sup> EWw also had a higher risk of instrumental and cesarean deliveries possibly caused by excess adipose tissue in the pelvis which hinders the birth canals.<sup>26</sup> It could also be owing to slow cervical dilation in EWw,<sup>27</sup> leading to a longer labor and ultimately resulting in further complications for the mother and the newborn.<sup>25-27</sup> In fact, babies of EWw have an increased risk of admission to NICU, which could be due to prematurity and loss of fetal well-being. Meanwhile, prematurity, C-section, instrumental delivery and admission to NICU rates were lower in EWw with GDM than those without GDM. These results suggest a possible association between diagnosed GDM and better maternal and neonatal outcomes. All these benefits could be because women diagnosed with GDM received specific management (aimed at a control of weight gain and glycemia levels) designed for them. Meanwhile those who did not have GDM received standard follow-up alone.

This study is not without limitations. First, the fact that it is a cross-sectional study and lacks of interventional nature prevents us from being able to establish causality in our results. Moreover, our study population included women diagnosed with GDM based on two different diagnostic criteria, where during the first period the CCc were used and in the second it was the IADPSGc. Another important limitation to consider is the differences in OB rates between this study and others like the HAPO study<sup>3 7 8</sup> where rates of OB were much higher than ours. Our sample size was not big enough, forcing us to unify OWw and OBw in one same group of EWw and possibly entailing differences between the results.

This could have led to differences between our results and those of other studies. Furthermore, pregestational weight is self-reported by patients leading to a possible loss of accuracy of this collected data. Finally, registering weight gain of pregnant women only until GDM screening is an important limitation. Despite this, our study shows associations between EWw and higher rates of adverse outcomes. More importantly, it shows how proper treatment of GDM provides a protective effect against these outcomes.

The findings of this study indicate associations between EWw and adverse maternal and neonatal outcomes, where GDM treatment seems to be protective. The loss of weight prior to the pregnancy in EWw should be as important a recommendation as supplementation with folic acid and iodine. While designing the appropriate lifestyle for EWw, the attention should focus on the content itself (a healthy diet, performance of regular physical activity...) but it is also detrimental to facilitate the adherence to this change. A main goal should be to consider counseling as a key aspect, where these women should be educated about GDM risks, as well as discussing individual impediments they might encounter to fulfill the lifestyle changes.<sup>28</sup> In addition, providing all pregnant women with the same interventional tools used for GDM treatment, regardless of their GDM condition or PPBMI, should be envisioned as a possible universal clinical practice.

**Contributors** CA-B, TR, CF and ALC-P wrote the manuscript and research data. ALC-P, MAR, MAH, NI, NP and AD contributed to the study concept and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data. EB, AO, IC, LdV, IR, NGdIT, CM and MJT take responsibility for universal screening, researched data and drafting of the manuscript. All authors were involved in the critical revision of the manuscript for important intellectual content, material support and study supervision. All authors have seen and agree with the content of the previous version of the manuscript.

**Funding** This research was supported by grants from Fundación para Estudios Endocrinometabólicos, and IdISSC Hospital Clínico San Carlos, Madrid, and the Instituto de Salud Carlos III of Spain (PI14/01563) and Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). LdV was supported by a grant from the IdISSC and the Fundación para Estudios Endocrinometabólicos. CA-B was supported by a grant from the Fundación para Estudios Endocrinometabólicos.

**Disclaimer** The design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, and approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication are the responsibilities of the authors alone and independent of the funders.

**Competing interests** None declared.

**Patient consent** Obtained.

**Ethics approval** The study protocol was reviewed and approved by the Ethics Committee of the St. Carlos Hospital.

**Provenance and peer review** Not commissioned; externally peer reviewed.

**Data sharing statement** No additional data are available.

**Open Access** This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>



## Clinical care/education/nutrition/psychosocial research

## REFERENCES

- Owens LA, O'Sullivan EP, Kirwan B, *et al.* ATLANTIC DIP Collaborators. ATLANTIC DIP. The impact of obesity on pregnancy outcome in glucose-tolerant women. *Diabetes Care* 2010;33:577–9.
- Landon MB, Mele L, Spong CY, *et al.* Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health, and Human Development (NICHD) Maternal–Fetal Medicine Units (MFMU) Network. The relationship between maternal glycemia and perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2011;117:218–24.
- Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, *et al.* HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991–2002.
- Simmons D. Diabetes and obesity in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:25–36.
- Bloomgarden ZT. Gestational diabetes mellitus and obesity. *Diabetes Care* 2010;33:e60–5.
- Pérez-Ferré N, Fernandez MD, Torrejon MJ, *et al.* Effect of lifestyle on the risk of gestational diabetes and obstetric outcomes in immigrant Hispanic women living in Spain. *J Diabetes* 2012;4:432–8.
- Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, *et al.* HAPO Study Cooperative Research Group. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2012;35:780–6.
- HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: associations with maternal body mass index. *BJOG* 2010;117:575–84.
- Valsamakis G, Kyriazi EL, Mouslech Z, *et al.* Effect of maternal obesity on pregnancy outcomes and long-term metabolic consequences. *Hormones (Athens)* 2015;14:345–57.
- Cnattingius S, Villamor E, Johansson S, *et al.* Maternal obesity and risk of preterm delivery. *JAMA* 2013;309:2362–70.
- Minsart AF, Buekens P, De Spiegelaere M, *et al.* Neonatal outcomes in obese mothers: a population-based analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013;13:36.
- Conner SN, Tuuli MG, Longman RE, *et al.* Impact of obesity on incision-to-delivery interval and neonatal outcomes at cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:386.e1–6.
- Sarkar RK, Cooley SM, Donnelly JC, *et al.* The incidence and impact of increased body mass index on maternal and fetal morbidity in the low-risk primigravid population. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007;20:879–83.
- Flick AA, Brookfield KF, de la Torre L, *et al.* Excessive weight gain among obese women and pregnancy outcomes. *Am J Perinatol* 2010;27:333–8.
- Baci Y, Üstüner I, Keskin HL, *et al.* Effect of maternal obesity and weight gain on gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol* 2013;29:133–6.
- Aviram A, Hod M, Yogev Y. Maternal obesity: implications for pregnancy outcome and long-term risks—a link to maternal nutrition. *Int J Gynecol Obstet* 2011;115(Suppl 1):S6–10.
- Agha M, Agha RA, Sandell J. Interventions to reduce and prevent obesity in preconceptual and pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2014;9:e95132.
- Poston L, Bell R, Croker H, *et al.* Effect of a behavioural intervention in obese pregnant women (the UPBEAT study): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:767–77.
- Koivusalo SB, Rönö K, Klemetti MM, *et al.* Gestational diabetes mellitus can be prevented by lifestyle intervention: the Finnish Gestational Diabetes Prevention Study (RADIEL): a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2016;39:24–30.
- Simmons D, Jelsma JGM, Galjaard S, *et al.* Results from a European multicenter randomized trial of physical activity and/or healthy eating to reduce the risk of gestational diabetes mellitus: the DALI Lifestyle pilot. *Diabetes Care* 2015;38:1650–6.
- Duran A, Sáenz S, Torrejón MJ, *et al.* Introduction of IADPSG criteria for the screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus results in improved pregnancy outcomes at a lower cost in a large cohort of pregnant women: the St. Carlos Gestational Diabetes Study. *Diabetes Care* 2014;37:2442–50.
- Kgosidialwa O, Egan AM, Camody L, *et al.* Treatment with diet and exercise for women with gestational diabetes mellitus diagnosed using IADPSG criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:4629–36.
- Barquiel B, Herranz L, Riveiro J, *et al.* The relative contribution of ethnicity, overweight and gestational diabetes severity to postpartum abnormal glucose tolerance. *Int J Diabetes Clin Res* 2014;1:3.
- Marcuello C, Calle-Pascual AL, Fuentes M, *et al.* Prevalence of the metabolic syndrome in Spain using regional cutoff points for waist circumference: the diabetes study. *Acta Diabetol* 2013;50:615–23.
- Scott-Pillai R, Spence D, Cardwell CR, *et al.* The impact of body mass index on maternal and neonatal outcomes: a retrospective study in a UK obstetric population, 2004–2011. *BJOG* 2013;120:932–9.
- Vahratian A, Zhang J, Troendle JF, *et al.* Maternal prepregnancy overweight and obesity and the pattern of labor progression in term nulliparous women. *Obstet Gynecol* 2004;104:943–51.
- McDonald SD, Han Z, Mulla S, *et al.* Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2010;341:c3428.
- Jelsma JG, van Leeuwen KM, Oostdam N, *et al.* Beliefs, barriers, and preferences of European overweight women to adopt a healthier lifestyle in pregnancy to minimize risk of developing gestational diabetes mellitus: an explorative study. *J Pregnancy* 2016;2016:3435791.



Revisión.

## Possible Benefits of A Mediterranean Diet During Pregnancy: Prevention and Treatment of Gestational Diabetes

**Carla Assaf-Balut<sup>1</sup>, Elena Bordiú<sup>1,2</sup>, Miguel A Rubio<sup>1</sup>, María J Torrejon<sup>2</sup>, Cristina Familiar<sup>1</sup>, Alejandra Durán<sup>1</sup>, Miguel A Herraiz<sup>3</sup>, Noelia Perez<sup>3</sup>, Nuria Izquierdo<sup>3</sup> and Alfonso L Calle- Pascual<sup>1</sup>.**

1Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital Clínico San Carlos, Complutense University of Madrid, Spain.

2Department of Clinical Laboratory, Hospital Clínico San. Carlos, Complutense University of Madrid, Spain.

3Department of Gynecology and Obstetrician, Hospital Clínico San Carlos.

Publicado en el "Annals of Nutritional Disorders and Therapy" en Julio 2015, Volumen 2.





## Mini Review

# Possible Benefits of A Mediterranean Diet During Pregnancy: Prevention and Treatment of Gestational Diabetes

Carla Assaf-Balut<sup>1\*</sup>, Elena Bordiú<sup>2</sup>, Miguel A Rubio<sup>1</sup>, María J Torrejón<sup>2</sup>, Cristina Familiar<sup>1</sup>, Alejandra Durán<sup>1</sup>, Miguel A Herraiz<sup>3</sup>, Noelia Pérez<sup>2</sup>, Nuria Izquierdo<sup>3</sup> and Alfonso L Calle-Pascual<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital Clínico San Carlos, Complutense University of Madrid, Spain

<sup>2</sup>Department of Clinical Laboratory, Hospital Clínico San Carlos, Complutense University of Madrid, Spain

<sup>3</sup>Department of Gynecology and Obstetrics, Hospital Clínico San Carlos, Complutense University of Madrid, Spain

\*Corresponding author: Carla Assaf-Balut or Alfonso L Calle Pascual, Department of Endocrinology and Nutrition, 1ªS. Hospital Clínico San Carlos. Prof. Martín Lagos s/n. E-28040 Madrid, Spain; Tel: 34 91 330 32 81; Email: carlaassafbalut90@hotmail.co.uk or acallepascual@hotmail.com

Received: April 22, 2015; Accepted: June 25, 2015;

Published: July 01, 2015

## Abstract

Gestational Diabetes Mellitus (GDM) is an important problem of public health worldwide since it compromises both the mother's and fetus's health, not only during pregnancy but also later in life. This has become a greater issue with the introduction of new diagnostic criteria (IADPSG), after which the prevalence has increased greatly in our country. Thus, it should become a major priority to dig deep towards the best method of prevention of this metabolic alteration. Several studies have stated the efficacy of a Mediterranean Diet (MedDiet) in regulating insulin resistance and glycaemia daily excursions as well as its potential effects in the treatment of type 2 diabetes. This report aims to state the reasons for which a MedDiet could offset and treat GDM and its complications, focusing our attention on the use of Extra Virgin Olive Oil (EVOO) and nuts as a tool to ensure adherence to this diet.

**Keywords:** Gestational diabetes mellitus; Mediterranean diet; Prevention; EVOO; Nuts

## Introduction

Gestational Diabetes Mellitus (GDM) is a condition discovered back in 1828 by Heinrich Gottlieb Bohnenitz, although it was not until later on in 1957 that it became named as such by ER Carrington et al. [1]. Ever since, it has been recognized as a pathology that occurs during pregnancy where the woman exhibits glucose intolerance with onset or first recognition during pregnancy [2] and which can lead to adverse outcomes in both mother and baby [3].

The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO) study revealed proof that maternal glycaemic control is essential and not having one could lead to severe outcomes in fetus [4]. Recently it has been observed that the prevalence of GDM is increasing [5,6]. This increase, aside from the fact that obesity and sedentary lifestyle have become more common [7], owes to the fact that diagnostic criteria have changed [3] and as a result of it GDM prevalence has been associated with a 3.5 fold increase in our studied sample of pregnant women in Madrid, Spain [6]. The HAPO study [4] triggered the emergence of new criteria (IADPSG) to diagnose GDM and this has been associated with an increase in its prevalence, from 8% (NDDG criteria) and 10, 6% (Carpenter and Coustan) to 35, 5% [6,8] in our area.

Women with GDM experience increased risk of gestational hypertension and, although generally GDM resolves after giving birth, these women have a 7 fold chance of suffering from type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the future as well as hypertension and heart disorders [9-11]. Compared to those with normal glucose tolerance, women with GDM also tend to have pregnancies with

more obstetric complications resulting in giving birth to macrosomic or Large-for Gestational Age (LGA) offspring [11,12] this being the main complication in women with GDM and which is responsible for a higher rate of admission to the neonatal intensive care unit [6,13]. Maternal hyperglycemia has other detrimental effects on the fetus that is found to suffer from hypoglycemia caused by fetal hyperinsulinemia, which elevates the chances for obesity and diabetes later on [14,15].

Established risk factors of GDM are advanced age, family history of Diabetes Mellitus (DM), both of which are non-modifiable and, regarding the modifiable risk factors, pregestational body weight, obesity and Gestational Weight Gain (GWG) [16,17] which are also the most strongly related to GDM incidence [18,19]. They also happen to be the factors that mostly determine the baby's weight and predispose them to being either macrosomic or LGA [19]. Unfortunately very little pregnancies are actually planned (less than 8% in our population) which makes it rather complicated to control the pregestational weight therefore it should be a main objective to focus on the control of gestational weight gain and obesity during the actual pregnancy. This aims to target a control of glycaemic levels in the mother, which have been seen to have a direct impact on pregnancy, especially in what relates to less cases of macrosomia [20]. As a matter of fact, intensive treatment of hyperglycemia in pregnancy reduces perinatal adverse outcomes [20,21]. Luckily all of these factors can be modified with an adequate nutritional intervention, and it goes without saying that this is the primary approach that should be assessed when looking to prevent and treat GDM.

### Influence of maternal diet on offspring

The nutritional environment to which the fetus is exposed during pregnancy will determine long-term outcomes [22]. Aside from the genetic heritage, the mother's lifestyle while pregnant has a direct impact on the health of the baby, tightly linked to components of the metabolic syndrome [23]. As stated previously, all this can lead to perinatal complications like, for instance, having macrosomic babies. However, it is not only this aspect that should worry us, but also the effect the diet has upon the adipose-tissue distribution [24] and the latter of it in postnatal growth and which is prolonged till childhood [25].

This being said, it becomes obvious the imperativeness of meticulously planning pregnant women's nutrition and beginning a nutritional intervention in this group as soon as possible, in order to achieve an adequate BMI and with the purpose of improving short and long term outcomes in health.

### Nutritional intervention

Pregnancy exposes the mother to a diabetogenic state where they find themselves to be more prone to suffer from insulin resistance favored by a rise in human chorionic gonadotropin (HCG) and human placental lactogen (hPL) [26]. Regarding this aspect, it would be essential to follow an adequate diet.

Several studies have been conducted to assess whether or not a nutritional intervention is effective when treating women with GDM as well as reducing its associated complications, all mostly proving that indeed it does contribute to the lowering of adverse outcomes. Moreover, interventions seem to succeed more when counseling and nutritional education is included [21,27]. Additionally, other studies have proven that interventions related to physical activity or dietary counseling control GWG [28], reduces shoulder dystocia and fetal overgrowth risk (LGA and macrosomia) when treating mild gestational diabetes [29]. It also proves to reduce hypertensive disorders and preeclampsia in pregnancy [30].

Prevention of GDM and its adverse outcomes are possible without the need to resort to pharmacological treatment, in the same way metabolic disorders such as metabolic syndrome (MetS) or T2DM in particular can be managed solely with a change in lifestyle and diet [31], not only in its treatment but also in terms of its prevention [32,33].

It is important to take into consideration that it is not only important to do the intervention but actually at what point it should be done. An early intervention is essential given that this contributes to the reduction of both maternal and offspring complications [34-36] and as a matter of fact O'Sullivan and coworkers [37] stated the need for this intervention to be started instantly when the pregnant women turns for medical care.

Most studies focus on an intervention based on a low-glycaemic index diet and physical activity. Despite all the evidence there is supporting how a Mediterranean Diet (MedDiet) positively affects patients with T2DM, to date nobody has contemplated the effect this kind of nutrition will have on pregnant women, prevalence of gestational diabetes and perinatal outcomes.

### Mediterranean diet intervention

So, why a MedDiet? It is a diet based in a high consumption of whole grains, vegetables, fruits, legumes, olive oil, fish, dietary fiber and nuts, moderate consumption of dairy products and a low one of red and processed meat [38-40]. This provides a high amount of fiber, unsaturated fats, vitamins and natural antioxidants, and small ones of trans and saturated fats. It is a healthy diet that lacks neither macronutrients nor micronutrients. As a matter of fact given its high quantity of vegetables, fruits and olive oils it is a rich source of carotenoids, vitamin C and E [39]. And it is in this aspect, the fact that it is such a complete diet, that it emerges as a potential protective diet pattern against chronic diseases, such as T2DM [37,41]. These favorable effects don't only come from the consumption of fruits and vegetables, or even dietary fiber, its most important feature is the high fat content (unsaturated) of the MedDiet. It enables gastric emptying to be delayed, having an effect on postprandial metabolism, proving to reduce postprandial glucose and enhance insulin levels, all together lowering the glycaemic response [38,42]. Furthermore, it's considered to be a key foundation/pillar in weight-loss strategies [43], with significant difference in comparison to other typically low-fat diets. This is what has raised the interest of investigators in its use in the prevention and treatment of T2DM.

### MedDiet in T2DM

GDM is similar to T2DM given that in both cases there is a physiological mishandling of glycaemia levels caused by the insulin resistance to which the individual is exposed. In both groups the main approach is to avoid increases of glucose levels. Concerning GDM, it is rather interesting to comprehend and analyze how T2DM patients are treated, what kind of lifestyle they are lured into and why.

In the management of T2DM, the MedDiet has been suggested and subsequently proved to be an ideal therapy to patients suffering from this condition as a long-term exposition to this diet has shown a reduction in both insulin and postprandial glucose levels [44-46]. Recently, it has also shown effectiveness in its prevention. As a matter of fact, the adherence to a typical MedDiet pattern was associated with a 50% reduction in the risk of T2DM [47].

Given that the key approach to treating T2DM patients is the control of the glycaemic load, which is going to depend on the glycaemic index as well as the proportion of carbohydrates in a meal or food, all of these patients nutrition therapy is primarily focused in the carbohydrate content of the diet and the way it affects postprandial glycaemia. However, latest investigations have determined that in these subjects the importance of the glycaemic load is equal to that of the fat content of the diet, specifically the types of fats: monounsaturated (MUFA) and polyunsaturated (PUFA) [48-55].

**Fats and glycaemic control:** The quality of fats have been an object of study by many, where unsaturated fats (MUFA and PUFA) have shown to have a desirable effect on insulin resistance, glycaemic control and has been in fact associated with a regression in DM [56]. Therefore despite the fact that fats are energy-dense nutrients, their inclusion in a diet are essential especially regarding their effect on metabolic control. In healthy subjects, MUFA are the ones that are mostly related to a positive response in insulin secretion [48,49]. However, the consumption of both MUFA and PUFA is important



in the management of patients with DM, as well as their ratios to saturated fatty acids (SFAs), being able to control glycaemic levels and ameliorate diabetic complications [50].

**Olive Oil:** It is the main source of MUFAs in this diet [39]. Consumption of olive oil, a rich source of MUFA, demonstrated to improve insulin response [51] and sensitivity [52]. It also exhibited beneficial effects in terms of impaired glucose intolerance [53], as well as inducing postprandial incretion-responses [54, 55]. Moreover, the incorporation of this product is more beneficial when its virgin variety (EVOO) is consumed because it is richer in polyphenol content [57], which favors a lower risk of T2DM because of its anti-inflammatory properties.

**Nuts:** Aside from EVOO, there are other sources from which we can benefit from these effects in terms of glycaemic control: nuts. These are also high in fats, but mostly a mixture of unsaturated fats such as MUFAs and PUFAs [58]. Like olive oil, nuts have also been related to promoting an adequate glycaemic control, where intervention and observational studies regarding nut consumption have shown benefits on glucose metabolism [59], a decrease in hyperglycemia [59,60] and insulin resistance [61] and control of body weight gain [62,63]. This effect has also been observed when meals are enriched with nuts resulting in a reduction of its acute postprandial glycaemic impact [63].

Almonds have proven beneficial in optimizing postprandial insulin responses [64], not only as snacks but incorporating them in mealtimes, especially before starchy meals, as this significantly reduces postprandial glycaemia [65,66]. Studies have shown that even when consuming high-glycaemic index meals, if nuts such as pistachios, peanuts or almonds are added, the postprandial glucose response is ameliorated by a 30-50% probably because digestion is slowed down [65]. Additionally, the chronic consumption of almonds, 5 times a week during a period of 12-weeks also significantly reduced HbA1c [66]. This provides further proof of to what extent the incorporation of nuts can determine a convenient glycaemic regulation.

Walnuts are also related to diabetes prevention and a significantly lower risk of T2DM [66-67]. They appear to exert a favorable influence in insulin resistance [67-68]. Walnuts differ from other nuts because of their richness in PUFAs content, which is uniquely high in comparison to other nuts [58]. This motivates an elevation of circulating concentrations of PUFAs, hence improving insulin resistance [69].

Along with almonds and walnuts, pistachios have also shown to improve these physiological effects on glucose response [70,71]. In fact, it is emerging as a nutritional strategy for T2DM prevention beyond the use of almonds and walnuts, despite the fact that these last ones contain a higher proportion of PUFAs [58]. The consumption of pistachios can improve glucose and insulin metabolism, alleviating postprandial glucose levels. This effect is seen mostly when they are consumed with carbohydrates [71]. Their beneficial effect is such that incorporating them chronically to our diet can even reverse risks associated with pre-diabetes [72], lower fasting glucose [72,73] and enhance insulin resistance [72]. Furthermore, a regular consumption of pistachio nuts in subjects with MetS have shown to significantly reduce glycaemia 2 hours after 75g glucose challenge [74] playing an important role in the improving risk factors of MetS.

In order to prevent and treat this condition incorporating these types of fats to a diet is as important as for what foods they are substituting. There is evidence that suggests that consuming MUFA and PUFA in substitution to saturated and trans fats [53,69] or carbohydrate foods [75] has beneficial effects on insulin sensitivity and is likely to reduce risk of T2DM.

**Oily fish:** No doubt oily fish is one of the main food groups, along with others such as whole grains, EVOO or nuts, that confer MedDiet its outstanding reputation. Its importance is also highlighted, and the reason behind it is its high content of unsaturated fats [38]. Indeed, oily fish is a rich source of omega-3 fatty acids, which, like EVOO and nuts, have also proved to have a marked effect on insulin resistance, glycaemia levels, and others metabolic markers [76]. These types of fats help reduce MetS prevalence [77]. Not only do they help manage weight and obesity [78], but they also have favorable effects in terms of glucose homeostasis [79] and glucose tolerance [80]. Moreover, pregnant women with GDM benefited greatly from incorporating oily fish to their diet as the omega-3 fatty acids managed to have favorable effects on insulin metabolism, specifically on insulin resistance [81].

### Ongoing study

Will all of this evidence and information stating how a MedDiet rich in unsaturated fats is linked to a risk reduction and successful treatment of T2DM, we cannot help but hope it can also work for GDM. This leads to the proposal of the MedDiet as a possible prevention therapy of this condition.

A recent meta-analysis was performed to determine whether or not a nutritional approach to preventing GDM is effective and concluded it was not [82]. However, the fact that to date none of the previous interventions used the MedDiet as a possible solution should not be overlooked.

Another meta-analysis about the possible lifestyle interventions during early pregnancy, between the 8-10 and 24-28 weeks of gestation [83,84], suggests that all interventions done between these periods of time are effective in terms of GDM prevention. A study conducted by Ruiz-Gracia et al [85] not only identified a low-risk nutritional pattern associated to the prevention of GDM, but also proved how there's an association between lifestyle change during early pregnancy and prevention of GDM. This nutritional pattern was identified as a weekly consumption of >3 nuts, < 4 juices, cookies and pastries and ≤ 1 refined cereals. These results are in concordance with those obtained in other studies where decreasing sugary or sweetened drinks [86,87] alongside with other aspects like increasing physical activity or decreasing the consumption of red and processed meat are also associated to a lower GDM risk. Hence, doing the opposite can be identified as risk factors for developing GDM.

In addition, and in agreement with other studies proving the beneficial effect of MedDiet in T2DM [37,38,41,42,44-46], these results can also be extrapolated to women in their post gestational period, whom also benefited from the adherence to MedDiet as it prevented glucose homeostasis impairment [88].

For this reason, we propose that a lifestyle intervention based on MedDiet and physical activity, starting on the first gestational visits (8-12 weeks) and being maintained during the whole of the pregnancy, in women with normal fasting glucose levels (92 mg/dl),



can reduce the incidence of GDM between the 24-28 weeks, as well as reducing the morbidity in mother, gestation and newborns.

In order to facilitate the access to this kind of diet, the intervention group will be provided with EVOO and pistachio nuts of the Mediterranean region of Spain, which will both help mimic a typical Spanish diet and also serve as a tool to ensure maximum adherence to the MedDiet intervention.

We should hope that all the evidence examined in this report, combined with the fact that generally pregnant women are receptive to interventions that might improve the health of their offspring, might be enough to prove our hypothesis right.

## Acknowledgement

Funding: This research is endorsed by grants from Fundación para Estudios Endocrinometabólicos, and IDISSC Hospital Clínico San Carlos, Madrid, and the Instituto de Salud Carlos III of Spain [PI14/01563].

## References

- McIntyre HD, Colagiuri S, Roglic G, Hod M. Diagnosis of GDM: a suggested consensus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015; 29: 194-205.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2012; 35: S64-S71.
- Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, et al. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010; 33: 676-682.
- HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 1991-2002.
- ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetricians-gynecologists. *Obstet Gynecol*. 2004; 104: 639-646.
- Duran A, Sáenz S, Torrejón MJ, Bordiú E, Del Valle L, Galindo M, et al. The introduction of IADPSG criteria for the screening and diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus results in improved pregnancy outcomes at a lower cost in a large cohort of pregnant women: The St Carlos Gestational Study. *Diabetes Care*. 2014; 37: 2442-2450.
- Veeraswamy S, Vijayam B, Gupta VK, Kapur A. Gestational diabetes: the public health relevance and approach. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012; 97: 350-358.
- Ramos-Leví AM, Pérez-Ferre N, Fernández MD, Laura del Valle L, Bordiú E, Bedia AR, et al. Risk Factors for Gestational Diabetes Mellitus in a Large Population of Women Living in Spain: Implications for Preventative Strategies. *Int J Endocrinol*. 2012; 2012: 312529.
- Retnakaran R, Qi Y, Connelly PW, Sermer M, Zinman B, Hanley AJ. Glucose intolerance in pregnancy and postpartum risk of metabolic syndrome in young women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 670-677.
- Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2009; 373: 1773-1779.
- Lapolla A, Bonomo M, Dalfrà MG, Parretti E, Mannino D, Mello G, et al. GISOGD. Prepregnancy BMI influences maternal and fetal outcomes in women with isolated gestational hyperglycaemia: a multicentre study. *Diabetes Metab*. 2010; 36: 265-270.
- Sacks DA. Fetal macrosomia and gestational diabetes: what's the problem? *Obstet Gynecol*. 1993; 81: 775-781.
- Hillier TA, Pedula KL, Schmidt MM, Mullen JA, Charles MA, Pettitt DJ. Childhood obesity and metabolic imprinting: the ongoing effects of maternal hyperglycemia. *Diabetes Care*. 2007; 30: 2287-2292.
- Dabelea D. The predisposition to obesity and diabetes in offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care*. 2007; 30: S169-S174.
- Griffin ME, Coffey M, Johnson H, Scanlon P, Foley M, Stronge J, et al. Universal vs. risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: detection rates, gestation at diagnosis and outcome. *Diabet Med*. 2000; 17: 26-32.
- Xiong X, Saunders LD, Wang FL, Demianczuk NN. Gestational diabetes mellitus: prevalence, risk factors, maternal and infant outcomes. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001; 75: 221-228.
- Hedderson MM, Williams MA, Holt VL, Weiss NS, Ferrara A. Body mass index and weight gain prior to pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 198: 409.
- Sugiyama T, Metoki H, Hamada H, Nishigori H, Saito M, Yaegashi N, et al. A retrospective multi-institutional study of treatment for mild gestational diabetes in Japan. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014; 103: 412-418.
- Black MH, Sacks DA, Xiang AH, Lawrence JM. The relative contribution of prepregnancy overweight and obesity, gestational weight gain, and IADPSG-defined gestational diabetes mellitus to fetal overgrowth. *Diabetes Care*. 2013; 36: 56-62.
- Flores Le-Roux JA, Benaiges Boix D, Pedro-Botet J. [Gestational diabetes mellitus: importance of blood glucose monitoring]. *Clin Investig Arterioscler*. 2013; 25: 175-181.
- Carolán-Olah MC. Educational and intervention programmes for Gestational Diabetes Mellitus (GDM) management: An integrative review. *Collegian*. 2015.
- Ojha S, Robinson L, Symonds ME, Budge H. Suboptimal maternal nutrition affects offspring health in adult life. *Early Hum Dev*. 2013; 89: 909-913.
- Koletzko B, Brands B, Poston L, Godfrey K, Demmelmair H. Early Nutrition Project. Early nutrition programming of long-term health. *Proc Nutr Soc*. 2012; 71: 371-378.
- Symonds ME, Pope M, Sharkey D, Budge H. Adipose tissue and fetal programming. *Diabetologia*. 2012; 55: 1597-1606.
- Sébert SP, Hyatt MA, Chan LL, Patel N, Bell RC, Keisler D, et al. Maternal nutrient restriction between early and midgestation and its impact upon appetite regulation after juvenile obesity. *Endocrinology*. 2009; 150: 634-641.
- Kühl C. Etiology of gestational diabetes. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. 1991; 5: 279-292.
- Hu G, Tian H, Zhang F, Liu H, Zhang C, Zhang S, et al. Tianjin Gestational Diabetes Mellitus Prevention Program: study design, methods, and 1-year interim report on the feasibility of lifestyle intervention program. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012; 98: 508-517.
- Streuling I, Beyerlein A, von Kries R. Can gestational weight gain be modified by increasing physical activity and diet counseling? A meta-analysis of interventional trials. *Am J Clin Nutr*. 2010; 92: 678-687.
- Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1339-1348.
- Falavigna M, Schmidt MI, Trujillo J, Alves LF, Wendland ER, Torloni MR, et al. Effectiveness of gestational diabetes treatment: a systematic review with quality of evidence assessment. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012; 98: 396-405.
- Potenza MV, Mechanick JL. The metabolic syndrome: definition, global impact, and pathophysiology. *Nutr Clin Pract*. 2009; 24: 560-577.
- Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitão CB, Zucatti AT, Azevedo MJ, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011; 305: 1790-1799.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002; 346: 393-403.

34. Hoppichler F, Lechleitner M. Counseling programs and the outcome of gestational diabetes in Austrian and Mediterranean Turkish women. *Patient Educ Couns*. 2001; 45: 271-274.
35. Perichart-Perera O, Balas-Nakash M, Parra-Covarrubias A, Rodríguez-Cano A, Ramírez-Torres A, Ortega-González C, et al. A medical nutrition therapy program improves perinatal outcomes in Mexican pregnant women with gestational diabetes and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Educ*. 2009; 35: 1004-1013.
36. Maher N, McAuliffe F, Foley M. The benefit of early treatment without rescreening in women with a history of gestational diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013; 26: 318-320.
37. O'Sullivan EP, Avalos G, O'Reilly M, Dennedy MC, Gaffney G, Dunne F. Atlantic DIP collaborators. Atlantic Diabetes in Pregnancy (DIP): the prevalence and outcomes of gestational diabetes mellitus using new diagnostic criteria. *Diabetologia*. 2011; 54: 1670-1675.
38. Detopoulou P, Demopoulos CA, Karantonis HC, Antonopoulou S. Mediterranean Diet and Its Protective Mechanisms against Cardiovascular Disease: An Insight into Platelet Activating Factor (PAF) and Diet Interplay. *Ann Nutr Disord Ther*. 2015; 2: 1016.
39. Trichopoulou A. The Mediterranean diet: definition. Epidemiological aspects and current patterns. Matalas A, Stavrinou V, Wolinsky I, editors. In: *Mediterranean Diet: Constituents and Health Promotion*. Washington: CRC Press. 2001.
40. Simopoulos AP. The Mediterranean diets: What is so special about the diet of Greece? The scientific evidence. *J Nutr*. 2001; 131: 3065S-3073S.
41. Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A. The emerging role of Mediterranean diets in cardiovascular epidemiology: monounsaturated fats, olive oil, red wine or the whole pattern? *Eur J Epidemiol*. 2004; 19: 9-13.
42. O'Keefe JH, Gheewala NM, O'Keefe JO. Dietary strategies for improving post-prandial glucose, lipids, inflammation, and cardiovascular health. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 249-255.
43. García de la Torre N, del Valle L, Durán A, Rubio MA, Fuentes M, Galindo M, et al. Dietary Patterns and Weight Loss in New-onset Type 2 Diabetes Mellitus: A Sub-analysis of the St Carlos Study: A 3-year, Randomized, Clinic-based, Interventional Study. *British Journal of Medicine & Medical Research*. 2014; 4: 5667-5677.
44. Huang CL, Sumpio BE. Olive oil, the mediterranean diet, and cardiovascular health. *J Am Coll Surg*. 2008; 207: 407-416.
45. Sloth B, Due A, Larsen TM, Holst JJ, Heding A, Astrup A. The effect of a high-MUFA, low-glycaemic index diet and a low-fat diet on appetite and glucose metabolism during a 6-month weight maintenance period. *Br J Nutr*. 2009; 101: 1846-1858.
46. Paniagua JA, de la Sacristana AG, Sánchez E, Romero I, Vidal-Puig A, Berral FJ, et al. A MUFA-rich diet improves postprandial glucose, lipid and GLP-1 responses in insulin-resistant subjects. *J Am Coll Nutr*. 2007; 26: 434-444.
47. Martín Rojas-Marcos P, Del Valle L, Fuentes Ferrer M, Runkle I, Durán A, Perez-Ferre N, et al. The lifestyle patterns in a Mediterranean population and its association with diabetes mellitus. MOPOR Case Control Study. *Obesity and Metabolism*. 2010; 6: 69-75.
48. Salas-Salvadó J, Fernández-Ballart J, Ros E, Martínez-González MA, Fitó M, Estruch R, et al. Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. *Arch Intern Med*. 2008; 168: 2449-2458.
49. Beyens C, Karpe F, Fielding BA, Clark A, Levy JC, Frayn KN. Interaction between specific fatty acids, GLP-1 and insulin secretion in humans. *Diabetologia*. 2002; 45: 1533-1541.
50. Diabetes and Nutrition Study Group of the Spanish Diabetes Association (GSEDNu). Diabetes Nutrition and Complications Trial: adherence to the ADA nutritional recommendations, targets of metabolic control, and onset of diabetes complications. A 7-year, prospective, population-based, observational multicenter study. *J Diabetes Complications*. 2006; 20: 361-366.
51. Rojo-Martínez G, Esteva I, Ruiz de Adana MS, García-Almeida JM, Tinahones F, Cardona F, et al. Dietary fatty acids and insulin secretion: a population-based study. *Eur J Clin Nutr*. 2006; 60: 1195-1200.
52. López S, Bermúdez B, Pacheco YM, Villar J, Abia R, Muriana FJ. Distinctive postprandial modulation of beta cell function and insulin sensitivity by dietary fats: monounsaturated compared with saturated fatty acids. *Am J Clin Nutr*. 2008; 88: 638-644.
53. Soriguer F, Rojo-Martínez G, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Caballero-Díaz F, et al. Olive oil has a beneficial effect on impaired glucose regulation and other cardiometabolic risk factors. Di@bet.es study. *Eur J Clin Nutr*. 2013; 67: 911-916.
54. Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese AA, Tapsell LC, et al. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study. *Diabetologia*. 2001; 44: 312-319.
55. Thomsen C, Storm H, Holst JJ, Hermansen K. Differential effects of saturated and monounsaturated fats on postprandial lipemia and glucagon-like peptide 1 responses in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2003; 77: 605-611.
56. García de la Torre N, Durán A, Del Valle L, Fuentes M, Barca I, Martín P, et al. Early management of type 2 diabetes based on a SMBG strategy: the way to diabetes regression--the St Carlos study: a 3-year, prospective, randomized, clinic-based, interventional study with parallel groups. *Acta Diabetol*. 2013; 50: 607-614.
57. Kecely T, Gordon MH. The antioxidant activity and stability of the phenolic fraction of green olives and extra virgin olive oil. *J Agric Food Chem* 2001; 81: 1391-1396.
58. Phillips KM, Patterson KY, Rasor AS, Exler J, Haytowitz DB, Holden JM, et al. Quality-control materials in the USDA National Food and Nutrient Analysis Program (NFNAP). *Anal Bioanal Chem*. 2006; 384: 1341-1355.
59. Ros E. Health benefits of nut consumption. *Nutrients*. 2010; 2: 652-682.
60. Jenkins DJ, Kendall CW, Banach MS, Srichaikul K, Vidgen E, Mitchell S, et al. Nuts as a replacement for carbohydrates in the diabetic diet. *Diabetes Care*. 2011; 34: 1706-1711.
61. O'Neil CE, Keast DR, Nicklas TA, Fulgoni VL 3rd. Nut consumption is associated with decreased health risk factors for cardiovascular disease and metabolic syndrome in U.S. adults: NHANES 1999-2004. *J Am Coll Nutr*. 2011; 30: 502-510.
62. Casas-Agustench P, López-Uriarte P, Bulló M, Ros E, Cabré-Vila JJ, Salas-Salvadó J. Effects of one serving of mixed nuts on serum lipids, insulin resistance and inflammatory markers in patients with the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011; 21: 126-135.
63. Bes-Rastrollo M, Wedick NM, Martínez-González MA, Li TY, Sampson L, Hu FB. Prospective study of nut consumption, long-term weight change, and obesity risk in women. *Am J Clin Nutr*. 2009; 89: 1913-1919.
64. Kendall CW, Esfahani A, Josse AR, Augustin LS, Vidgen E, Jenkins DJ. The glycemic effect of nut-enriched meals in healthy and diabetic subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011; 21: S34-S39.
65. Li SC, Liu YH, Liu JF, Chang WH, Chen CM, Chen CY. Almond consumption improved glycemic control and lipid profiles in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2011; 60: 474-479.
66. Josse AR, Kendall CW, Augustin LS, Ellis PR, Jenkins DJ. Almonds and postprandial glycemia--a dose-response study. *Metabolism*. 2007; 56: 400-404.
67. Cohen AE, Johnston CS. Almond ingestion at mealtime reduces postprandial glycemia and chronic ingestion reduces hemoglobin A(1c) in individuals with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2011; 60: 1312-1317.
68. Pan A, Sun Q, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Walnut consumption is associated with lower risk of type 2 diabetes in women. *J Nutr*. 2013; 143: 512-518.
69. Risérus U, Willett WC, Hu FB. Dietary fats and prevention of type 2 diabetes. *Prog Lipid Res*. 2009; 48: 44-51.



70. Risérus U. Fatty acids and insulin sensitivity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008; 11: 100-105.
71. Kendall CW, West SG, Augustin LS, Esfahani A, Vidgen E, Bashyam B, et al. Acute effects of pistachio consumption on glucose and insulin, satiety hormones and endothelial function in the metabolic syndrome. *Eur J Clin Nutr*. 2014; 68: 370-375.
72. Kendall CW, Josse AR, Esfahani A, Jenkins DJ. The impact of pistachio intake alone or in combination with high-carbohydrate foods on post-prandial glycemia. *Eur J Clin Nutr*. 2011; 65: 696-702.
73. Hernández-Alonso P, Salas-Salvado J, Baldrich-Mora M, Juanola-Falgarona M, Bulló M. Beneficial effect of pistachio consumption on glucose metabolism, insulin resistance, inflammation, and related metabolic risk markers: a randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2014; 37: 3098-3105.
74. Gulati S, Misra A, Pandey RM, Bhatt SP, Saluja S. Effects of pistachio nuts on body composition, metabolic, inflammatory and oxidative stress parameters in Asian Indians with metabolic syndrome: a 24-wk, randomized control trial. *Nutrition*. 2014; 30: 192-197.
75. Jenkins DJ, Kendall CW, Banach MS, Srichaikul K, Vidgen E, Mitchell S, et al. Nuts as a replacement for carbohydrates in the diabetic diet. *Diabetes Care*. 2011; 34: 1706-1711.
76. Samane S, Christon R, Dombrowski L, Turcotte S, Charrouf Z, Lavigne C, et al. Fish oil and argan oil intake differently modulate insulin resistance and glucose intolerance in a rat model of dietary-induced obesity. *Metabolism*. 2009; 58: 909-919.
77. De Camargo Talon L, Prado de Oliveira E, Moreto F, Portero-McLellan KC, Burini RC. Omega-3 fatty acids supplementation decreases metabolic syndrome prevalence after lifestyle modification program. *Journal of Functional Foods*. 2015.
78. Buckley JD, Howe PR. Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids may be beneficial for reducing obesity-a review. *Nutrients*. 2010; 2: 1212-1230.
79. Gomes PM, Hollanda-Miranda WR, Beraldo RA, Castro AV, Geloneze B, Foss MC, et al. Supplementation of  $\alpha$ -linolenic acid improves serum adiponectin levels and insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes. *Nutrition*. 2015; 31: 853-857.
80. Jelinek D, Castillo JJ, Arora SL, Richardson LM, Garver WS. A high-fat diet supplemented with fish oil improves metabolic features associated with type 2 diabetes. *Nutrition*. 2013; 29: 1159-1165.
81. Samimi M, Jamilian M, Asemi Z, Esmailzadeh A. Effects of omega-3 fatty acid supplementation on insulin metabolism and lipid profiles in gestational diabetes: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr*. 2015; 34: 388-393.
82. Rogozińska E, Chamillard M, Hitman GA, Khan KS, Thangaratnam S. Nutritional manipulation for the primary prevention of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised studies. *PLoS One*. 2015; 10: e0115526.
83. Radesky JS, Oken E, Rifas-Shiman SL, Kleinman KP, Rich-Edwards JW, Gillman MW. Diet during early pregnancy and development of gestational diabetes. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2008; 22: 47-59.
84. Agha M, Agha RA, Sandell J. Interventions to reduce and prevent obesity in pre-conceptual and pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9: e95132.
85. Ruiz-Gracia T, Duran A, Fuentes M, Rubio MA, Runkle I, Carrera EF, et al. Lifestyle patterns in early pregnancy linked to gestational diabetes mellitus diagnoses according to applying IADPSG criteria. The St. Carlos Gestational Study. *Clinical Nutrition*. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2015.04.017>.
86. Ramos-Leví AM, Pérez-Ferre N, Fernández MD, Del Valle L, Bordiu E, Bedia AR, et al. Risk factors for gestational diabetes mellitus in a large population of women living in Spain: implications for preventative strategies. *Int J Endocrinol*. 2012; 2012: 312529.
87. Pérez-Ferre N, Fernández D, Torrejón MJ, Del Prado N, Runkle I, Rubio MA, et al. Effect of lifestyle on the risk of gestational diabetes and obstetric outcomes in immigrant Hispanic women living in Spain. *J Diabetes*. 2012; 4: 432-438.
88. Pérez-Ferre N, Del Valle L, Torrejón MJ, Barca I, Calvo MI, Matia P, et al. Diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance development after gestational diabetes: A three-year, prospective, randomized, clinical-based, Mediterranean lifestyle interventional study with parallel groups. *Clin Nutr*. 2015; 34: 579-585.



Estudio 4

## **A Mediterranean Diet reduces the incidence of Gestational Diabetes Mellitus**

Carla Assaf-Balut<sup>1</sup>, Nuria García de la Torre<sup>1</sup>, Alejandra Duran<sup>1,2</sup>, Manuel Fuentes<sup>3</sup>, Elena Bordiú<sup>1,2</sup>, Laura del Valle<sup>1</sup>, Miriam Lara<sup>1</sup>, Cristina Familiar<sup>1</sup>, Ana Ortolá<sup>1</sup>, Inés Jiménez<sup>1</sup>, Miguel A Herraiz<sup>2,4</sup>, Nuria Izquierdo<sup>2,4</sup>, Noelia Perez<sup>2,4</sup>, María J Torrejon<sup>1,5</sup>, Isabelle Runkle<sup>1,2</sup>, Carmen Montañez<sup>1</sup>, Ana Barabash<sup>1</sup>, Martín Cuesta<sup>1</sup>, Miguel A Rubio<sup>1,2</sup> and Alfonso L. Calle-Pascual<sup>1,2,6</sup>

1 Endocrinology and Nutrition Department.

2 Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

3 Preventive Medicine Department.

4 Gynecology and Obstetrics Department.

5 Clinical Laboratory Department.

6 Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM).

Bajo revisión en "The New England Journal of Medicine".





Submitted to the New England Journal of Medicine



Please review the Supplemental Files folder to review documents not compiled in the PDF.

## A Mediterranean Diet reduces the incidence of Gestational Diabetes Mellitus

Journal:	<i>New England Journal of Medicine</i>
Manuscript ID	Draft
Article Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	<p>Assaf-Balut, Carla; Hospital Clinico San carlos, Endocrinología y Nutrición  García de la Torre, Nuria; Hospital Clinico San carlos, Endocrinología y Nutrición  Durán, Alejandra; Hospital Clinico San carlos, Endocrinología y Nutrición  Fuentes-Ferrer, Manuel; HOSPITAL CLINICO SAN CARLOS, DEPARTMENT OF EPIDEMIOLOGY AND PREVENTIVE MEDICINE. HOSPITAL CLINICO SAN CARLOS. INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DEL HOSPITAL CLINICO SAN CARLOS (IdISSC).  Bordiu, Elena; Hospital Clinico San carlos, Endocrinología y Nutrición;  Universidad Complutense de Madrid Facultad de Medicina, Medicina 2 del Valle, Laura; Hospital Clinico San carlos, Endocrinología y Nutrición  Lara, Miriam; Hospital Clinico San carlos, Endocrinología y Nutrición  Familiar, Cristina; Hospital Clinico San carlos, Endocrinología y Nutrición  Ortolá, Ana; Hospital Clinico San carlos, Endocrinología y Nutrición  Jimenez, Ines; Hospital Clinico San carlos, Endocrinología y Nutrición  Herraiz, Miguel; Hospital Clinico San carlos, Gynecology and Obstetric;  Universidad Complutense de Madrid Facultad de Medicina, Cirugia  Izquierdo, Nuria; Hospital Clinico San carlos, Gynecology and Obstetrics  Perez, Noelia; Hospital Clinico San carlos, Gynecology and Obstetrics  Torrejón, Maria; Hospital Clinico San carlos, Clinical Laboratory  Ortega, Isabel; Hospital Clinico San carlos, Clinical Laboratory  Illana, Francisco; Hospital Clinico San carlos, Clinical Laboratory  Runkle, Isabelle; Hospital Clinico San carlos, Endocrinología y Nutrición;  Universidad Complutense de Madrid Facultad de Medicina, Medicina 2  Montañez, Carmen; Hospital Clinico San carlos, Endocrinología y Nutrición  Barabash, Ana; Hospital Clinico San carlos, Endocrinología y Nutrición  Cuesta Hernández, Martín; Hospital Clinico San carlos, Endocrinología y Nutrición  Rubio, Miguel; Hospital Clinico San carlos, Endocrinología y Nutrición;  Universidad Complutense de Madrid Facultad de Medicina, Medicina 2  Calle-Pascual, Alfonso; Hospital Clinico San carlos, Endocrinología y Nutrición; Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC); Universidad Complutense de Madrid Facultad de Medicina, Medicina 2</p>
Abstract:	Background: Gestational diabetes mellitus (GDM) prevalence is increasing and becoming a major public health concern. Whether a Mediterrean diet

Confidential: Destroy when review is complete.

can help prevent GDM in unselected pregnant women has yet to be studied.

Methods: We conducted a prospective, randomized interventional study to evaluate the incidence of GDM with two different dietary models. All consecutive normoglycemic ( $<5.1\text{mmol/L}$ ) pregnant women at 8-12 gestational weeks (GW) were assigned to Intervention Group (IG,  $n=500$ ): MedDiet supplemented with extra virgin olive oil (EVOO) and pistachios; or Control Group (CG,  $n=500$ ): standard diet with limited fat intake. Primary outcome was to assess the effect of the intervention on GDM incidence at 24-28 GW. Gestational weight gain (GWG), pregnancy-induced hypertension, caesarean section (CS), preterm delivery, small and large for gestational age (SGA and LGA) and admissions to neonatal intensive care unit were also assessed.

Results: A total of 874 women completed the study (440/434, IG/CG). According to nutritional questionnaires and biomarker analysis, women in the IG had a good adherence to the intervention. 177 women were diagnosed with GDM, 103 (23.4%) in CG and 74 (17.1%) in IG,  $p<0.01$ . The crude odds ratio (OR) for GDM was 0.67 (95% CI: 0.48-0.94;  $p<0.019$ ) in the IG and persisted after adjusted multivariate analysis, OR: 0.71 (95% CI: 0.50-0.99;  $p<0.05$ ). IG was also significantly reduced insulin-treated GDM, prematurity, GWG, emergency CS and SGA and LGA newborns (all  $p<0.05$ ).

Conclusions: An early nutritional intervention with a supplemented MedDiet reduces the incidence of GDM and improves several maternal and neonatal outcomes.

SCHOLARONE™  
Manuscripts

For Review

TITLE: A Mediterranean Diet reduces the incidence of Gestational Diabetes Mellitus

RUNING TITLE: Mediterranean Diet and Prevention of GDM.

AUTHORS: Carla Assaf-Balut<sup>1</sup>, Nuria García de la Torre<sup>1</sup>, Alejandra Duran<sup>1,2</sup>, Manuel Fuentes<sup>3</sup>, Elena Bordiú<sup>1,2</sup>, Laura del Valle<sup>1</sup>, Miriam Lara<sup>1</sup>, Cristina Familiar<sup>1</sup>, Ana Ortolá<sup>1</sup>, Inés Jiménez<sup>1</sup>, Miguel A Herraiz<sup>2,4</sup>, Nuria Izquierdo<sup>2,4</sup>, Noelia Perez<sup>2,4</sup>, María J Torreon<sup>1,5</sup>, María I. Ortega<sup>1,5</sup>, Francisco J. Illana<sup>1,5</sup>, Isabelle Runkle<sup>1,2</sup>, Carmen Montañez<sup>1</sup>, Ana Barabash<sup>1</sup>, Martín Cuesta<sup>1</sup>, Miguel A Rubio<sup>1,2</sup> and Alfonso L. Calle-Pascual<sup>1,2,6</sup>

1 Endocrinology and Nutrition Department.

2 Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid

3 Preventive Medicine Department

4 Gynecology and Obstetrics Department

5 Clinical Laboratory Department

6 Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM)

Hospital Clínico Universitario San Carlos and Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid, Spain.

WC 2692 excluding title page, abstract, Acknowledgements and references

Address correspondence to Dr. Alfonso L. Calle-Pascual, Professor Martin Lagos s/n, Hospital Clínico San Carlos, Endocrinology and Nutrition Department, 1ª Sur. E-28040 Madrid, Spain. E-mail: [acalle.edu@gmail.com](mailto:acalle.edu@gmail.com), Phone 34 91 3303281 Fax 34 91 3303240

**Abstract:**

**Background:** Gestational diabetes mellitus (GDM) prevalence is increasing and becoming a major public health concern. Whether a Mediterranean diet can help prevent GDM in unselected pregnant women has yet to be studied.

**Methods:** We conducted a prospective, randomized interventional study to evaluate the incidence of GDM with two different dietary models. All consecutive normoglycemic ( $<5.1\text{ mmol/L}$ ) pregnant women at 8-12 gestational weeks (GW) were assigned to Intervention Group (IG,  $n=500$ ): MedDiet supplemented with extra virgin olive oil (EVOO) and pistachios; or Control Group (CG,  $n=500$ ): standard diet with limited fat intake. Primary outcome was to assess the effect of the intervention on GDM incidence at 24-28 GW. Gestational weight gain (GWG), pregnancy-induced hypertension, caesarean section (CS), preterm delivery, small and large for gestational age (SGA and LGA) and admissions to neonatal intensive care unit were also assessed.

**Results:** A total of 874 women completed the study (440/434, IG/CG). According to nutritional questionnaires and biomarker analysis, women in the IG had a good adherence to the intervention. 177 women were diagnosed with GDM, 103 (23.4%) in CG and 74 (17.1%) in IG,  $p<0.01$ . The crude odds ratio (OR) for GDM was 0.67 (95% CI: 0.48-0.94;  $p<0.019$ ) in the IG and persisted after adjusted multivariate analysis, OR: 0.71 (95% CI: 0.50-0.99;  $p<0.05$ ). IG was also significantly reduced insulin-treated GDM, prematurity, GWG, emergency CS and SGA and LGA newborns (all  $p<0.05$ ).

**Conclusions:** An early nutritional intervention with a supplemented MedDiet reduces the incidence of GDM and improves several maternal and neonatal outcomes.



## Introduction

The prevalence of Gestational Diabetes Mellitus (GDM) is increasing in parallel with higher rates of obesity, and older age at pregnancy<sup>1,2</sup>. The adoption of the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria (IADPSGc) for its diagnosis has also increased prevalence<sup>3</sup>. GDM is associated with adverse maternal and neonatal outcomes and higher risk for maternal Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) later in life. GDM has become a major public health problem. Research into possible venues for its prevention thus becomes a priority.

Preventive strategies have been reviewed recently<sup>4-8</sup>. Several approaches have been studied to evaluate the effect of lifestyle interventions on the onset of GDM in high-risk women. Both negative<sup>4-6</sup> and positive<sup>7,8</sup> results have been found, depending on the type of nutritional intervention used and the moment of its implementation.

A Mediterranean Diet (MedDiet), strengthened by the use of extra virgin olive oil (EVOO) and nuts, has been beneficial in preventing T2DM and cardiovascular disease (CVD)<sup>9,10</sup>. Moreover, MedDiet was retrospectively associated with a decreased risk for GDM<sup>11</sup>. Furthermore, adoption during the first gestational trimester of certain dietary patterns, clearly divergent from MedDiet principles, has been associated with a higher risk<sup>12</sup>. We have previously described an association of GDM treatment with a reduction in obesity-induced adverse pregnancy and neonatal events<sup>13</sup>. To date, no randomized clinical trials have assessed the effect of an early nutritional intervention with MedDiet on the incidence of GDM in unselected pregnant women.

The aim of this study was to assess the effect of an intervention based on MedDiet reinforced with abundant EVOO and nuts in the form of pistachios on the incidence of GDM at 24-28 gestational weeks (GW).

## Material and Methods

### Study Design.

This is a unicentric, clinic-based, prospective, randomized, interventional study, with two parallel groups, targeting all pregnant women followed by the Obstetrics Department of the Hospital Clínico San Carlos (HCSC), Madrid, Spain. It was conducted from January 1<sup>st</sup> to December 31<sup>st</sup> 2015. The primary objective was to compare the effect of a standard diet versus MedDiet, supplemented with EVOO and pistachios, on GDM incidence at 24-28 GW, in pregnant women with a prior normal fasting glucose (<5.1 mmol/L) at the first gestational visit (8-12 GW). Secondary objectives were to assess the effect of the dietary intervention on the percent of diabetic



women requiring insulin therapy, gestational weight gain (GWG), pregnancy-induced hypertension, caesarean section (CS), preterm delivery, neonates small (<2,500 g) and large (>4,000 g) for gestational age (SGA and LGA respectively) and admissions to the Neonatal Intensive Care Unit (NICU).

#### Sample size

For sample size calculation, the primary end-point was the incidence of GDM from 24-28 GW. Assuming a decrease of median fasting blood glucose (FBG) of -0.38 mmol/L following 3 months of MedDiet<sup>14</sup>, we estimated that 315 women would be required per group to provide statistical power of 80% (2-tailed,  $\alpha$  error of 0.05) to detect a relative risk reduction of at least 30%, with a projected incidence of 35% GDM in the control group<sup>3</sup>. Given possible losses to follow-up, we included 1000 successive women that attended their first ultrasound visit at 12-14 GW, guaranteeing a minimum duration of 12-weeks of nutritional intervention.

#### Participants

A total of 2418 women attending their first gestational visit at 8-12 GW (Visit 0) with FBG < 5.1mmol/l were assessed for inclusion. They were invited to participate upon their first ultrasound visit, between 12-14 GW (Visit 1). Inclusion criteria:  $\geq 18$  years old, single gestation, acceptance of participation in the study, and signature of the consent form. Exclusion criteria: intolerance to nuts or EVOO, medical conditions or pharmacological therapy that could compromise the effect of the intervention and/or the follow-up program. The randomisation and sequence allocation was performed by building a stratified randomization with permuted block-randomization, stratified by age, pregestational body mass index (BMI), parity, and ethnicity, in an allocation ratio of (1:1) in blocks of 4-6. The study was approved by the Ethics Committee of HCSC and conducted according to the Helsinki Declaration.

#### Intervention

Both the intervention group (IG) and control group (CG) were given the same basic MedDiet recommendations:  $\geq$ two servings/day of vegetables,  $\geq$ three servings/day of fruit (avoiding juices), three servings/day of skimmed dairy products, wholegrain cereals, two-three servings of legumes/week, moderate to high consumption of fish; a low consumption of red and processed meat, avoidance of refined grains, processed baked goods, pre-sliced bread, soft drinks and fresh juices, fast foods and precooked meals. They were also recommended to walk  $\geq 30$  minutes/day. Participants allocated to IG received lifestyle guidance from dietitians before 14 GW in a 1-hour group session.



data were determined: HbA1c, standardized by the International Federation of Clinical  
Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC); serum insulin; HOMA-insulin resistance

(HOMA-IR), calculated as glucose (mmol/L) x insulin (mcUI/ml)/22.7; and FBG.

Laboratory tests were scheduled for each visit.

Urine Hydroxytyrosol levels, a biomarker of EVOO intake, was measured by liquid chromatography coupled to a Single Quadrupole LC-MS 2020 system (Shimadzu Corporation, Kyoto Japan), and serum  $\gamma$ -tocopherol, a biomarker of pistachio intake<sup>15</sup>. These biomarkers were measured at baseline and at 24-28 GW in 10% of participants randomly selected from the IG and CG.

#### *Maternal outcomes*

Pregnancy-induced hypertension; preeclampsia; albuminuria; urinary tract infections (UTI) (number of events requiring antibiotic treatment); and type of delivery (eutocic, instrumental or CS) were recorded.

#### *Neonatal outcomes*

Gestational age at birth, prematurity (<37 GW), birth weight (g), height (cm) and centiles, LGA, SGA and NICU admissions were registered.

#### *Adherence variables*

At each follow-up visit, dietary intake and physical activity were evaluated, by applying a semi-quantitative frequency questionnaire, based on the Diabetes Nutrition and Complications Trial (DNCT) study<sup>16</sup> and the 14-point Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS)<sup>17</sup>. We used these questionnaires to obtain the Nutrition and MEDAS-derived PREDIMED score, respectively.

#### *Statistical analysis.*

Variables are presented with their frequency distribution. Continuous variables are given by their mean and standard deviation ( $\pm$ SD). All primary analyses were performed on an intention-to-treat basis. Comparison between group characteristics for categorical variables was evaluated by the  $\chi^2$  test. For continuous variables, measures were compared with Student's t test or the Mann-Whitney U test if distribution of quantitative variables was not normal, as verified by the Shapiro-Wilk test.

Logistic regression analyses were used to assess the effect of the intervention for the primary and secondary outcomes that were significantly different in binary analysis.

The magnitude of association was evaluated using the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI). Crude and adjusted models were fitted for age, ethnicity and parity (model 1); for pregestational BMI (model 2); and for gestational, personal and family history, and smoker status (model 3). In the combined adjusted models, model 1

and 2 (model 4), and 1,2 and 3 (model 5) were only fitted for the primary outcome due to the small number of events in the secondary outcome variables.

All p values are 2-tailed at less than 0.05. Analyses were performed using SPSS, version 21 (SPSS, Chicago, Illinois).

## Results

1501 women attending their first ultrasound visit were eligible, and 1000 accepted participation and signed the consent form. They were randomly allocated to the intervention group (IG, n=500) or the control group (CG, n=500). Sixty women in the CG and 66 women in the IG were lost to follow-up before GDM screening. Consequently, 874 women were followed through postpartum discharge and analyzed. Four hundred forty were allocated to the CG and 434 to the IG (Fig1. Flow-chart). Table 1 shows baseline demographic and clinical characteristics of both cohorts. A family history of MetS was more frequent in the IG than in the CG (102 (23.5%) vs. 81 (18.4%);  $p<0.05$ ). No differences were found regarding baseline characteristics of women lost to follow-up before GDM screening nor women analyzed (Table 1 supplementary).

Nutritional questionnaires (Table 2 supplementary) and biomarker levels indicated appropriate compliance with dietary intervention. Urinary hydroxytyrosol/serum  $\gamma$ -tocopherol concentrations were similar in both groups at baseline. At 24-28 GW, in the IG levels increased to 281 mcg/L (95% CI:193-338)/6 nmol/L (95% CI:2-123) and in the CG decreased to -66 mcg/L (95% CI:-158-44)/-56 nmol/L (95% CI:-124-1), both  $P<0.05$  from baseline and  $P<0.001/P<0.05$  differences between groups.

Table 2 shows information on maternal and neonatal outcomes. 177 women were diagnosed with GDM, 103 (23.4%) women in the CG and 74 (17.1%) in the IG,  $p<0.01$ . The crude OR of having GDM in the IG was 0.67 (95%CI: 0.48-0.93;  $p<0.05$ ). Compared to the CG, IG had significantly lower levels of FBG ( $4.7\pm 0.4$  mmol/L vs.  $4.8\pm 0.4$  mmol/L;  $p<0.001$ ), 2h post glucose load ( $5.9\pm 1.3$  mmol/L vs.  $6.1\pm 1.5$  mmol/L;  $p<0.05$ ), HbA1c levels ( $30\pm 0.9$  mmol/mol vs.  $32\pm 0.9$  mmol/mol;  $p<0.001$ ) and HOMA-IR ( $2.0\pm 1.4$  vs.  $2.2\pm 2.6$ ;  $p<0.05$ ) at 24-28 GW. IG FBG and HbA1c levels remained significantly lower at 36-38 GW ( $4.1\pm 0.4$  mmol/L vs.  $4.3\pm 0.4$  mmol/L;  $p<0.001$  and  $33\pm 0.8$  mmol/mol vs.  $34\pm 0.9$  mmol/mol;  $p<0.001$ , respectively). IG GWG was significantly lower at 24-28 GW ( $7.1\pm 3.7$  vs.  $7.7\pm 4.2$  Kg;  $p<0.05$ ) and at 36-38 GW ( $11.7\pm 6.8$  vs.  $12.2\pm 6.4$  kg;  $p<0.05$ ). Compared to the CG, fewer women diagnosed with GDM in the IG required insulin therapy (14 (19%)

vs. 33 (32%);  $p < 0.002$ ), with a crude OR of 0.44 (95% CI: 0.26-0.73;  $p < 0.01$ ). There was also a significant decrease in episodes of UTI requiring antibiotic therapy in the IG (24 (5.5%) vs. 60 (13.6%);  $p < 0.001$ ), as well as a significant reduction of emergency CS (9 (15%) vs. 31 (51.7%);  $p < 0.001$ ).

IG had significantly lower rates of prematurity (5 (1.2%) vs. 17 (3.8%);  $p < 0.05$ ), newborns LGA (4 (0.9%) vs. 18 (4.1%);  $p < 0.001$ ) and SGA (5 (1.2%) vs. 25 (5.7%);  $p < 0.001$ ).

Table 3 shows multivariate logistic regression analysis of the variables that were significantly different in the binary study. The IG was associated with a lower risk for GDM, with an OR of 0.70 (95% CI: 0.49-0.98;  $p < 0.04$ ) by Model 4 and of 0.71 (95% CI: 0.49-0.99;  $p < 0.05$ ) by Model 5

## Discussion

This study shows that the incidence of GDM can be reduced by approximately 30% with a moderate nutritional intervention based on supplementation of the MedDiet with an increased intake of EVOO and pistachios. The IG presented higher levels of both the olive oil and pistachio markers, indicating compliance with dietary recommendations. The GWG, and rates of those requiring insulin therapy, emergency CS, prematurity, SGA and LGA were also significantly lower in the IG. To our knowledge, this is the first population-based study, not limited to a high-risk group, initiated early on in pregnancy, which finds a causal relationship between adherence to a supplemented MedDiet and a lower incidence of GDM.

In previous studies, some dietary interventions improved GDM incidence and maternal/neonatal outcomes<sup>7-8</sup> whereas others did not<sup>4-6</sup>. This heterogeneity could be explained by differences in the type of nutritional intervention, its duration, when it was initiated and/or the characteristics of the study sample (high-risk women). A single previous retrospective study found an association of adherence to a MedDiet with reduced GDM incidence<sup>11</sup>.

The women in the IG gained less weight than the CG, the latter on a fat-restricted diet. A significant reduction of GDM incidence and overall GWG was also observed in other lifestyle intervention studies conducted in high-risk pregnant women<sup>7,18-22</sup>.

Women in the IG had a lower risk for prematurity, in agreement with a recent metaanalysis<sup>23</sup>. UTI events were also less frequent as well as were emergency CS. The most relevant neonatal outcomes were the improvements in rates of SGA and LGA





newborns, also found by Luoto et al<sup>24</sup>. A recent meta-analysis has also found improvements in maternal and neonatal outcomes, such as insulin requirements, rates of macrosomia and hypertensive disorders, following nutritional counseling<sup>25</sup>. Our intervention achieved adherence to MedDiet as shown by the Nutrition and MEDAS-derived PREDIMED score as well as by hydroxytyrosol and  $\gamma$ -tocopherol levels in the IG. The MEDAS-derived PREDIMED score improved throughout the pregnancy in the IG. Yet, an ideal score of  $\geq 10$  out of 14 points was not achieved. The original questionnaire considers moderate alcohol intake and juice consumption beneficial. However, pregnant women were advised not to consume either. This suggests that the MEDAS-derived PREDIMED score might need to be revised for pregnancy. The IG was more compliant with the MedDiet than the CG, but both seemed to improve their dietary lifestyle throughout pregnancy, particularly in the third trimester. More women in the CG developed GDM, which could explain the enhancement of this group's scores, since our GDM nutritional treatment is similar to the recommendations given to the IG. Increased EVOO and pistachio consumption was clearly beneficial. EVOO is a rich source of monounsaturated fatty acids, and has been found to lower postprandial glucose levels<sup>26</sup> as well as to improve the inflammatory profile<sup>27</sup>. EVOO could have limited weight gain by reducing the carbohydrate load of meals. Furthermore, its liberal use facilitates an increased intake of vegetables, traditionally eaten with olive oil in Spanish cuisine. Some clinical trials suggest that nuts facilitate weight loss within energy-restricted diets, possibly due to enhanced satiety, increased thermogenesis, incomplete mastication and fat malabsorption<sup>28-31</sup>. Pistachios are rich in unsaturated fatty acids, fiber, magnesium, and other phytochemical constituents with potential beneficial effects on insulin sensitivity, fasting glucose levels and inflammation<sup>28</sup>. Their antioxidant capacity is higher than other nuts, given their high levels of lutein,  $\beta$ -carotene, and  $\gamma$ -tocopherol<sup>29</sup>. Pistachio consumption improves the inflammatory cytokine profiles<sup>32</sup> linked to GDM development<sup>33</sup>. The study is not free of limitations. Most women were of Caucasian ethnicity. Therefore, our results might not be extrapolated to other populations with a different ethnical distribution. Furthermore, the observed incidence of GDM was lower than expected, reducing the statistical power for the primary outcome. According to the sample size obtained, the actual statistical power is 64%. However, the observed effect

is maintained compared to that initially estimated (relative risk reduction of 30%). A higher sample size might have detected significant differences in other outcomes. Together with its randomized design, the strengths of our study are its setting and a moderate intervention, reproducing real-life conditions. Furthermore, the follow-up throughout pregnancy permitted evaluation of maternal and fetal outcomes. In summary, the results show that an early dietary intervention in pregnant women with a MedDiet enriched with EVOO and pistachios reduced the incidence of GDM, and improved several pregnancy and neonatal outcomes. We would therefore recommend the adoption of this nutritional intervention by pregnant women, from the start of gestation.

**Funding** This research was supported by grants from Fundación para Estudios Endocrinometabólicos, and IdISSC Hospital Clínico San Carlos, Madrid, and the Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) of Spain (PI14/01563) and Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). L.del V. was supported by a grant from the IdISSC and the Fundación para Estudios Endocrinometabólicos. C.A-B. was supported by a grant from the Fundación para Estudios Endocrinometabólicos.

**Registry number:** ISRCTN84389045

**Authors Contributions:** The design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, and approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication are the responsibilities of the authors alone and independent of the funders. A.L.C-P, M.A.H., E.B., N.I., I.R. and M.A.R., participated in the design of, and coordinated the study. C.A-B, L del V. and M.L. participated in the implementation of nutritional intervention and prepared the database. A.L.C-P. and M.F. performed the statistical analyses. N.G.T, A.D, C.F., A.O, I.J, N.P., C.M. and M.C. participated in the implementation of the study. M.J.T. participated in the implementation of antenatal and GDM screening. I.O and F.J.I. participated in the laboratory analysis and in the implementation of the study. A.L.C-P. is the principal investigator of the study. C.A-B, N.G.T, A.D, I.R. and A.L. C-

P. coordinated and helped in the drafting and editing of the article. All authors have read and approved the final version of the manuscript.

Dr A.L. Calle-Pascual, is the guarantor of this work and, as such, had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Duality of Interest: No potential conflicts of interest relevant to this article were reported.

Prior presentation. The main results of the trial has been submitted to 77<sup>th</sup> American Diabetes Association Scientific Sessions 2017 at San Diego, Ca

#### Acknowledgements

We wish to acknowledge the kind collaboration of the following entities:

IRIAF- Instituto Regional de Investigación Agroalimentaria y Forestal de Castilla La Mancha (C.I.A. El Chaparrillo, Ciudad Real; Esaú Martínez Burgos), Olive Oils from Spain ([www.oliveoilsfromspain.org](http://www.oliveoilsfromspain.org) -Organización Interprofesional del Aceite de Oliva Español; Teresa Pérez Millán), Fundación para Estudios Endocrinometabólicos, IdISSC Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Universidad Complutense of Madrid, Medicina 2 Department, and the Instituto de Salud Carlos III of Spain. Our profound appreciation goes to the administrative personnel and nurses and dieticians from the Laboratory Dpt (Marisol Sanchez Orta, Maria Victoria Saez de Parayuelo, Luzdivina Fernandez Muñiz, Ana Bedia and Felix Calzada) and the Pregnancy and Diabetes Unit (Amparo Sabaté Garcia, Rosa M Mendez Gomez and Consuelo Auñón Pereda)

#### References

1. Linnenkamp U, Guariguata L, Beagley J, Whiting D, Cho N. The IDF Diabetes Atlas methodology for estimating global prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. Diabetes Res Clin Pract 2014;103:186-96.
2. National Institutes of Health consensus development conference statement: diagnosing gestational diabetes mellitus, March 4-6, 2013. Obstet & Gynecol 2013;122(2 Pt 1):358-69.



3. Duran A, Sáenz S, Torrejón M, et al. Introduction of IADPSG Criteria for the Screening and Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus Results in Improved Pregnancy Outcomes at a Lower Cost in a Large Cohort of Pregnant Women: The St. Carlos Gestational Diabetes Study. *Diabetes Care* 2014;37:2442-50.
4. Poston L, Bell R, Croker H, et al. Effect of a behavioural intervention in obese pregnant women (the UPBEAT study): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:767-77.
5. Rogozińska E, Chamillard M, Hitman G, Khan K, Thangaratinam S. Nutritional Manipulation for the Primary Prevention of Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomised Studies. *PLoS One* 2015;10:e0115526.
6. Bain E, Crane M, Tieu J, Han S, Crowther C, Middleton P. Diet and exercise interventions for preventing gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database of Syst Rev* 2015; CD010443.
7. Koivusalo S, Rönö K, Klemetti M, et al. Gestational Diabetes Mellitus Can Be Prevented by Lifestyle Intervention: The Finnish Gestational Diabetes Prevention Study (RADIEL). *Diabetes Care* 2016; 39:24-30.
8. Song C, Li J, Leng J, Ma R, Yang X. Lifestyle intervention can reduce the risk of gestational diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev* 2016;17:960-9.
9. Salas-Salvado J, Bullo M, Babio N, et al. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes With the Mediterranean Diet: Results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care* 2011;34:14-9.
10. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279-90.
11. Izadi V, Tehrani H, Haghighatdoost F, Dehghan A, Surkan P, Azadbakht L. Adherence to the DASH and Mediterranean diets is associated with decreased risk for gestational diabetes mellitus. *Nutrition* 2016;32:1092-6.
12. Ruiz-Gracia T, Duran A, Fuentes M, et al. Lifestyle patterns in early pregnancy linked to gestational diabetes mellitus diagnoses when using IADPSG criteria. The St Carlos gestational study. *Clin Nutr.* 2016;35:699-705.
13. Assaf-Balut C, Familiar C, García de la Torre N, et al. Gestational diabetes mellitus treatment reduces obesity-induced adverse pregnancy and neonatal outcomes: the St. Carlos gestational study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2016;4:e000314.

14. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, et al. Effects of a Mediterranean-Style Diet on Cardiovascular Risk Factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145:1-11.
15. Zerbinati C, Galli F,Regolanti R, Poli G, Iuliano L. Gas chromatography–mass spectrometry microanalysis of alpha- and gamma-tocopherol in plasma and whole blood. *Clinica Chimica Acta* 2015;446:156–162
16. The Diabetes and Nutrition Study Group of the Spanish Diabetes Association. Diabetes Nutrition and Complications Trial: Trends in nutritional pattern between 1993 and 2000 and targets of diabetes treatment in a sample of Spanish people with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:984-7.
17. Schröder H, Fitó M, Estruch R, et al. A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *J Nutr*. 2011;141:1140-5.
18. Simmons D, Jelsma J, Galjaard S, et al. Results from a European Multicenter Randomized Trial of Physical Activity and/or Healthy Eating to Reduce the Risk of Gestational Diabetes Mellitus:The DALI Lifestyle Pilot. *Diabetes Care* 2015;38:1650-6.
19. Sun Y, Zhao H. The effectiveness of lifestyle intervention in early pregnancy to prevent gestational diabetes mellitus in Chinese overweight and obese women: A quasi-experimental study. *Appl Nurs Res* 2016;30:125-30.
20. Wang S, Ma J, Yang H. Lifestyle intervention for gestational diabetes mellitus prevention: A cluster-randomized controlled study. *Chronic Dis Transl Med* 2015;1:169-74.
21. Vinter C, Jensen D, Ovesen P, Beck-Nielsen H, Jorgensen J. The LiP (Lifestyle in Pregnancy) Study: A randomized controlled trial of lifestyle intervention in 360 obese pregnant women. *Diabetes Care* 2011;34: 2502-7.
22. Renault K, Nørgaard K, Nilas L, et al. The Treatment of Obese Pregnant Women (TOP) study: a randomized controlled trial of the effect of physical activity intervention assessed by pedometer with or without dietary intervention in obese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:134.e1-134.e9.
23. Kar S, Wong M, Rogozinska E, Thangaratinam S. Effects of omega-3 fatty acids in prevention of early preterm delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized studies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;198:40-6.



24. Luoto R, Kinnunen T, Aittasalo M, et al. Primary Prevention of Gestational Diabetes Mellitus and Large-for-Gestational-Age Newborns by Lifestyle Counseling: A Cluster-Randomized Controlled Trial. *PLoS Med* 2011; 8:e1001036.
25. Carolan-Olah M. Educational and intervention programmes for gestational diabetes mellitus (GDM) management: An integrative review. *Collegian* 2016;23:103-14.
26. Imamura F, Micha R, Wu J, et al. Effects of Saturated Fat, Polyunsaturated Fat, Monounsaturated Fat, and Carbohydrate on Glucose-Insulin Homeostasis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Feeding Trials. *PLOS Med* 2016;13: e1002087.
27. Schwingshackl L, Christoph M, Hoffmann G. Effects of Olive Oil on Markers of Inflammation and Endothelial Function-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2015;7:7651-75.
28. Hernández-Alonso P, Salas-Salvadó J, Baldrich-Mora M, Juanola-Falgarona M, Bulló M. Beneficial Effect of Pistachio Consumption on Glucose Metabolism, Insulin Resistance, Inflammation, and Related Metabolic Risk Markers: A Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 2014;37:3098-3105.
29. Hernández-Alonso P, Bulló M, Salas-Salvadó J. Pistachios for Health: What Do We Know About This Multifaceted Nut?. *Nutr Today* 2016;51:133-8.
30. Tan SY, Dhillon J, Mattes RD. A review of the effects of nuts on appetite, food intake, metabolism, and body weight. *Am J Clin Nutr*. 2014;100 (suppl 1):412S–422S.
31. Cassady B, Hollis J, Fulford A, Considine R, Mattes R. Mastication of almonds: effects of lipid bioaccessibility, appetite, and hormone response. *Am J Clin Nutr* 2009;89:794-800.
32. Sari I, Baltaci Y, Bagci C, et al. Effect of pistachio diet on lipid parameters, endothelial function, inflammation, and oxidative status: a prospective study. *Nutrition*. 2010;26:399-404.
33. Xu J, Zhao YH, Chen YP, et al. Maternal circulating concentrations of tumor necrosis factor- $\alpha$ , leptin, and adiponectin in gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *The Scientific World Journal*. 2014; Article ID 926932.



TABLE 1. Characteristics of the clinical trial population by groups.

	CONTROL Group (N=440)	INTERVENTION Group (n=434)
Age (years)	32.73 ± 5.27	33.03 ± 5.01
Race/Ethnicity		
Caucasian	291 (66.1)	296 (68.2)
Hispanic	131 (29.8)	128 (29.5)
Others	18 (3.8)	10 ( 2.3)
Family history of		
Type 2 Diabetes	105 (23.9)	113 (26.0)
MetS ( >2 components)	81 (18.4)	102 (23.5) <sup>a</sup>
Previous history of Gestational Diabetes	13 (2.9)	12 (2.7)
Miscarriages	138 (31.4)	149 (32.3)
Educational status		
Elementary education	48 (10.9)	29 (6.7)
Secondary School	172 (39.1)	189 (43.5)
University Degree	215 (48.9)	213 (49.1)
UNK	5 (1.1)	3 (0.7)
Employment	331 (75.2)	343 (79.0)
Number of pregnancies		
Primiparous	180 (40.9)	198 (45.6)
Second pregnancy	142 (32.3)	139 (32.0)
>2 pregnancies	118 (26.8)	97 (22.4)
Smoker		
Never	246 (55.9)	231 (53.2)
Current	33 (7.5)	39 (9.0)
Gestational Age (weeks) at baseline	12.1 ± 0.6	12.1 ± 0.3
Body Weight (kg)		
Pregpregnancy	61.4 ± 11.6	60.1 ± 9.9
At baseline	63.5 ± 11.9	62.2 ± 10.1
Weigth gain	2.18 ± 3.24	1.91 ± 2.73
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		
Pregpregnancy	23.3 ± 4.0	22.9 ± 3.5
At baseline	24.1 ± 4.1	23.7 ± 3.7
Systolic Blood Pressure (mm Hg)	107 ± 11	107 ± 11
Diastolic Blood Pressure (mm Hg)	65 ± 12	66 ± 9
Fasting Blood Glucose (mmol/L)	4.5 ± 0.3	4.5 ± 0.3
HbA1c %	5.1 ± 0.2	5.1 ± 0.3
mmol/mol	32 ± 0.8	32 ± 0.9
TSH mcUI/mL	1.9 ± 1.2	2.0 ± 1.4
MEDAS Score	4.84 ± 1.74	4.95 ± 1.66
Nutrition Score	0.52 ± 3.21	0.38 ± 3.18
Physical Activity ≥0 n (%)	58 (13.2)	41 (9.4)

Data are Mean  $\pm$  SD or number (%) MetS, Metabolic Syndrome. UNK, unknown. BMI, body mass index; MEDAS Score, 14-point Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS)<sup>17</sup>. Physical Activity Score  $\geq 0$ , (Walking daily ( $>5$  days/week) Score 0: At least 30 min. Score +1, if  $>60$  min. Score -1, if  $<30$  min. Climbing stairs (floors/day,  $>5$  days a week): Score 0, Between 4 and 16; Score +1,  $>16$ ; Score -1:  $<4$ )<sup>3</sup>  
<sup>a</sup> P $<0.05$  denote differences between groups

Confidential: For Review

TABLE 1 online. Characteristics of the clinical trial women lost to follow-up by groups.

	CONTROL Group (N=60)	INTERVENTION Group (n=66)
Age (years)	32.88 ± 5.38	33.44 ± 5.09
Race/Ethnicity		
Caucasian	46 (76.7)	45 (68.2)
Hispanic	13 (21.7)	15 (22.7)
Others	1 (1.6)	6 (9.1)
Family history of		
Type 2 Diabetes	5 (8.3)	5 (7.6)
MetS ( >2 components)	16 (26.7)	15 (22.7)
Previous history of GDM	2 (3.3)	2 (3.0)
Previous history of Miscarriages	23 (38.3)	24 (36.4)
Educational status		
Elementary education	7 (11.7)	5 (7.6)
Secondary School	25 (41.6)	29 (43.9)
University Degree	25 (41.6)	31 (47.0)
UNK	3 (5.0)	1 (1.5)
Employment	49 (81.7)	44 (66.7)
Number of pregnancies		
Primiparous	38 (63.3)	33 (50.0)
Second pregnancy	16 (26.7)	19 (28.8)
>2 pregnancies	6 (10.0)	14 (21.2)
Smoker		
Never	35 (58.3)	37 (56.1)
Current	4 (6.7)	5 (7.6)
Gestational Age (weeks) at baseline	12.1 ± 0.6	12.1 ± 0.3
Body Weight (Kg)		
Prepregnancy	62.6 ± 11.5	61.1 ± 12.3
At baseline	64.5 ± 11.7	63.8 ± 12.4
Weight gain	1.93 ± 2.43	2.04 ± 2.31
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		
Prepregnancy	23.3 ± 3.9	22.7 ± 4.1
At baseline	24.0 ± 4.0	23.7 ± 4.2
Systolic Blood Pressure (mm Hg)	106 ± 10	108 ± 10
Diastolic Blood Pressure (mm Hg)	66 ± 10	65 ± 9
Fasting Blood Glucose (mmol/L)	4.5 ± 0.3	4.5 ± 0.3
HbA1c %	5.3 ± 0.4	5.1 ± 0.1
mmol/mol	33 ± 1.0	34 ± 0.7
TSH (mcUI/mL)	1.7 ± 1.2	1.7 ± 1.1
MEDAS Score	4.9 ± 1.7	5.0 ± 1.9
Nutrition Score	0.2 ± 3.5	0.4 ± 3.5
Physical Activity (≥0)	6 (10.0)	4 (6.1)

Data are mean ± SDM or number (%). MetS, Metabolic Syndrome. GDM, Gestational Diabetes Mellitus. UNK, unknown. BMI, body mass index; MEDAS Score, 14-point Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS)<sup>17</sup>. Physical Activity Score ≥0, (Walking daily (>5 days/week) Score 0: At least 30 min. Score +1, if >60 min. Score -1, if <30 min. Climbing stairs (floors/day, >5 days a week): Score 0, Between 4 and

16; Score +1, >16; Score -1: <4)<sup>3</sup>

No differences were found between both groups nor between women lost before GDM screening vs. women analyzed

Confidential: For Review



Table 2 Maternal Pregnancy and Neonatal Outcomes

	CONTROL Group (N=440)	INTERVENTION Group (n=434)
<b>MATERNAL OUTCOMES</b>		
GDM	103 (23.4)	74 (17.1) <sup>b</sup>
<b>75g-OGTT 24-28 GW</b>		
Fasting Blood Glucose mmol/L	4.8 ± 0.4	4.7 ± 0.4 <sup>c</sup>
1 h Blood Glucose mmol/L	6.9 ± 1.8	6.9 ± 1.7
2 h Blood Glucose mmol/L	6.1 ± 1.5	5.9 ± 1.3 <sup>a</sup>
<b>HbA1c (%) 24-28 GW</b>		
mmol/mol	5.1 ± 0.3	4.9 ± 0.3 <sup>c</sup>
mmol/mol	32 ± 0.9	30 ± 0.9 <sup>c</sup>
<b>HbA1c (%) 36-38 GW</b>		
mmol/mol	5.3 ± 0.3	5.2 ± 0.2 <sup>c</sup>
mmol/mol	34 ± 0.9	33 ± 0.8 <sup>c</sup>
Fasting Blood Glucose 36-38 GW mmol/L	4.3 ± 0.4	4.1 ± 0.4 <sup>c</sup>
<b>Fasting Serum Insulin mcUI/mL</b>		
24-28 GW	9.4 ± 5.7	9.1 ± 6.8
36-38 GW	10.5 ± 9.6	10.0 ± 9.9
<b>HOMA-IR</b>		
24-28 GW	2.2 ± 2.6	2.0 ± 1.4 <sup>a</sup>
36-38 GW	2.3 ± 2.7	2.0 ± 2.3
<b>Treatment of GDM</b>		
Nutritional	70 (65.4)	60 (81.0)
Insulin (total)	33 (32.0)	14 (19.0) <sup>b</sup>
Bolus	6 (5.8)	1 (1.4)
Basal	23 (22.3)	12 (16.2)
Basal/Bolus	4 (3.9)	1 (1.4)
Weight gain (Kg) to 24-28 GW	7.7 ± 4.2	7.1 ± 3.7 <sup>a</sup>
Weight gain (Kg) to 36-38 GW	12.2 ± 6.4	11.7 ± 6.8 <sup>a</sup>
Systolic BP (mm Hg) 24-28 GW	105 ± 11	105 ± 11
Diastolic BP (mm Hg) 24-28 GW	63 ± 9	63 ± 10
Systolic BP (mm Hg) 36-38 GW	112 ± 13	112 ± 11
Diastolic BP (mm Hg) 36-38 GW	72 ± 9	73 ± 9
<b>Pregnancy-induced</b>		
hypertension	19 (4.3)	13 (3.0)
Preeclampsia	11 (2.5)	7 (1.6)
Albuminuria	6 (1.4)	2 (0.5)
Urinary Tract Infection	60 (13.6)	24 (5.5) <sup>c</sup>
<b>Delivery</b>		
Eutocic	312 (70.9)	316 (75.1)
Instrumental	68 (15.5)	58 (11.1)
Cesarean section	60 (13.6)	60 (13.8)
Emergency	31 (51.7)	9 (15) <sup>c</sup>
<b>NEONATAL OUTCOMES</b>		
Gestational Age at birth (weeks)	39.6 ± 1.4	39.6 ± 1.2
≤ 37 GW	17 (3.8)	5 (1.2) <sup>a</sup>
≤ 34 GW	4 (0.9)	0
Birthweight (g)	3215 ± 480	3250 ± 391
Centile	54.5 ± 35.4	49.4 ± 27.2



Height (cm)	49.0 ± 2.8	49.2 ± 2.1
Centile	39.0 ± 28.2	40.1 ± 28.6
LGA >4,000 g	18 (4.1)	4 (0.9) <sup>c</sup>
>4,500 g	2 (0.5)	0
SGA <2,500 g	25 (5.7)	5 (1.2) <sup>c</sup>
Ph Cord Blood	7.27 ± 0.16	7.28 ± 0.07
≤7	2 (0.5)	1 (0.2)
Apgar Score at 1min	8.8 ± 0.8	8.8 ± 0.7
<7	6 (1.4)	4 (0.9)
Apgar Score at 5 min	10.0 ± 3.2	10.0 ± 3.5
<7	0	0
Neonatal		
Hypoglycemia	9 (2.0)	3 (0.7)
Respiratory distress	4 (0.9)	3 (0.7)
Hiperbilirrubinemia	31 (7.9)	22 (5.1)
NICU	14 (3.2)	8 (1.8)

GDM, Gestational Diabetes Mellitus; BP, Blood Pressure. LGA, large for gestational age. SGA, small for gestational age. NICU, Neonatal intensive care unit.

<sup>a</sup>, P < 0.05, <sup>b</sup>, P < 0.01 and <sup>c</sup>, P < 0.001 denote differences between groups



Table 3. Multivariate analysis. Crude and adjusted for Adverse Outcomes Probability in the Intervention Group

	Crude		Model 1		Model 2		Model 3	
	OR	95% IC	OR	95% IC	OR	95% IC	OR	95% IC
<b>GDM</b>	0.67	0.48-0.93 <sup>a</sup>	0.66	0.47-0.93 <sup>b</sup>	0.70	0.50-0.99 <sup>a</sup>	0.67	0.48-0.93 <sup>a</sup>
<b>IT-GDM</b>	0.41	0.22-0.77 <sup>b</sup>	0.42	0.22-0.79 <sup>c</sup>	0.45	0.24-0.86 <sup>b</sup>	0.40	0.21-0.76 <sup>b</sup>
<b>UTI</b>	0.44	0.26-0.73 <sup>b</sup>	0.43	0.26-0.72 <sup>c</sup>	0.46	0.27-0.76 <sup>b</sup>	0.43	0.26-0.72 <sup>c</sup>
<b>Prematurity</b>	0.34	0.12-0.93 <sup>a</sup>	0.33	0.12-0.93 <sup>a</sup>	0.41	0.14-1.15	0.34	0.12-0.94 <sup>a</sup>
<b>SGA</b>	0.21	0.08-0.57 <sup>b</sup>	0.21	0.08-0.56 <sup>c</sup>	0.22	0.08-0.61 <sup>b</sup>	0.22	0.08-0.59 <sup>b</sup>
<b>LGA</b>	0.25	0.08-0.76 <sup>b</sup>	0.25	0.08-0.77 <sup>b</sup>	0.28	0.09-0.86 <sup>b</sup>	0.23	0.07-0.71 <sup>b</sup>
<b>EMER C-S</b>	0.27	0.13-0.59 <sup>c</sup>	0.26	0.12-0.56 <sup>c</sup>	0.27	0.13-0.59 <sup>c</sup>	0.28	0.13-0.60 <sup>c</sup>

OR, Odds ratio. 95% IC, confidence intervals.

Model 1, adjusted for age (continuous), ethnicity and parity;

Model 2, adjusted for BMI (continuous);

Model 3, adjusted for Gestational, and Personal and Family history, Smoker (categorical: never, current, former smoker)

GDM, gestational diabetes mellitus; IT-GDM, Insulin-treated GDM; UTI, Urinary Tract Infection; SGA, Small for gestational age; LGA, large for gestational age; EMER C-S, Emergency cesarean section.

<sup>a</sup>, P <0.05, <sup>b</sup>, P<0.01 and <sup>c</sup>, P<0.001

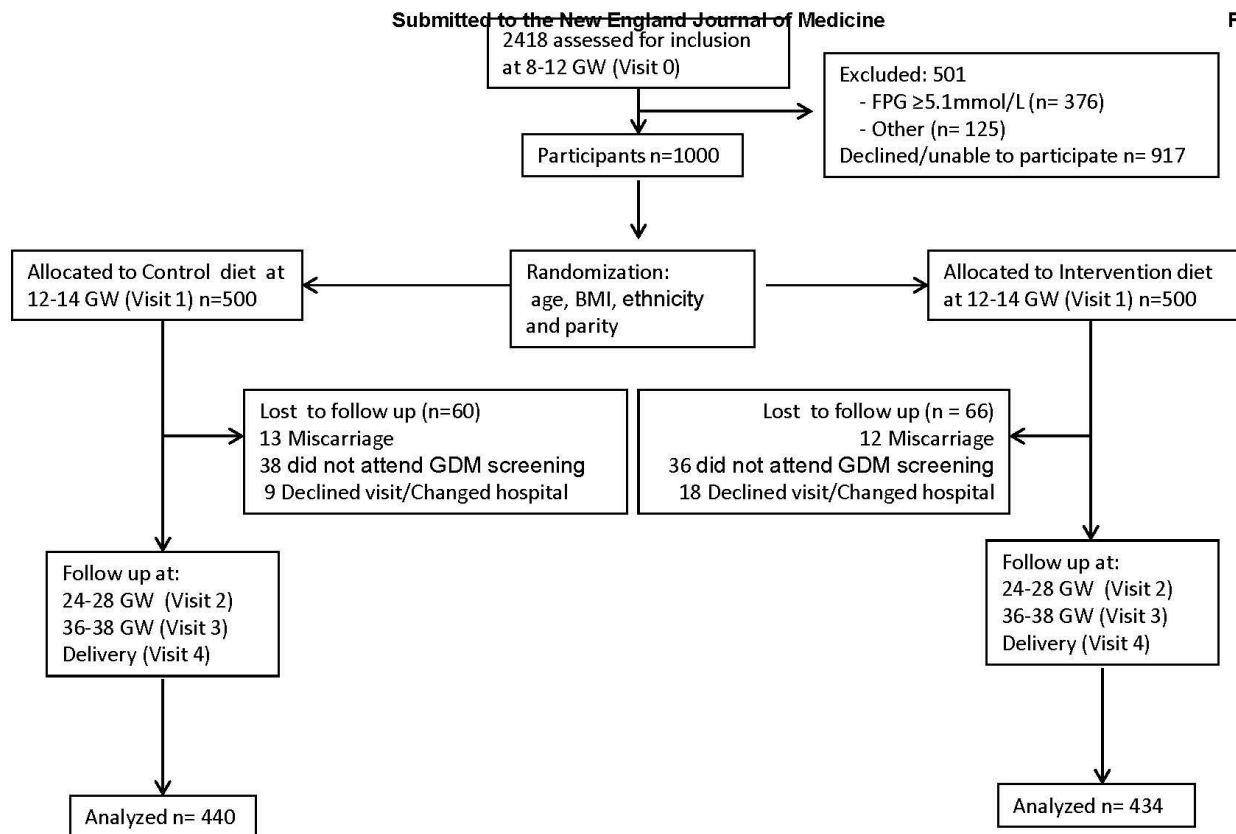
Table 2 online Compliance with the dietary intervention

		AT BASELINE	24-28 GW	36-38 GW
EVOO (ml/day)	Control Group	22 ± 19	26.1 ± 21.1	30.1 ± 22.5 <sup>&amp;</sup>
	Intervention Group	29 ± 23	32.3 ± 21.0 <sup>c</sup>	38.9 ± 25.5 <sup>c,c</sup>
Pistachio/Nuts (day/weeks)	Control Group	1.5 ± 2.2	1.3 ± 2.2	2.2 ± 2.9
	Intervention Group	1.3 ± 2.0	3.9 ± 2.7 <sup>c</sup>	3.4 ± 2.7 <sup>c,c</sup>
Nutrition Score	Control Group	0.5 ± 3.2	1.1 ± 3.6	3.4 ± 3.7 <sup>c</sup>
	Intervention Group	0.4 ± 3.2	4.2 ± 3.2 <sup>c</sup>	6.2 ± 3.5 <sup>c,c</sup>
MEDAS Score	Control Group	4.84 ± 1.74	5.81 ± 1.62	6.66 ± 1.77 <sup>c</sup>
	Intervention Group	4.95 ± 1.66	7.50 ± 1.48 <sup>c</sup>	7.81 ± 1.89 <sup>c,c</sup>
Physical Activity ≥0 n (%)	Control Group	58 (13.2)	29 (6.6)	17 (3.8) <sup>c</sup>
	Intervention Group	41 (9.4)	29 (6.7)	22 (5.1) <sup>c</sup>

Data are mean ± SD or n (%)

EVOO, extra virgen olive oil. MEDAS Score, 14-point Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS)<sup>17</sup>. Physical Activity Score ≥0, (Walking daily (>5 days/ week) Score 0: At least 30 min. Score +1, if >60 min. Score -1, if <30 min. Climbing stairs (floors/ day, >5 days a week): Score 0, Between 4 and 16; Score +1, >16; Score -1: <4)<sup>3</sup>

<sup>c</sup>, P<0.001 denote differences between groups (T-test) and <sup>&</sup>, P<0.05 <sup>c</sup>, P<0.001 express differences each group compared to baseline for trend (ANOVA)



Confidential: Destroy when review is complete.

